

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

Le Titre de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention Sciences)

PAR

DANG-QUOC-CUONG, *Pharmacien*

1^{re} THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES THIOCARBANILIDES ALCOYLOXYLES
ET HALOGÉNÉS D'INTERÊT PHARMACOLOGIQUE

2^e THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 30 Mai 1962 devant la Commission d'examen

MM. AMIEL,	<i>Président</i>
PIAUX,	} <i>Examineurs</i>
DAUDEL.	

Série A. N° 967

N° d'ordre : 992

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

Le Titre de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention Sciences)

PAR

DANG-QUOC-CUONG, *Pharmacien*

1^{re} THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES THIOCARBANILIDES ALCOYLOXYLES
ET HALOGÉNÉS D'INTERÊT PHARMACOLOGIQUE

2^e THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 30 Mai 1962 devant la Commission d'examen

MM. AMIEL, *Président*

PIAUX,

DAUDEL.

} *Examineurs*

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

Le Titre de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention Sciences)

PAR

DANG-QUOC-CUONG, Pharmacien

THÈSE



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES THIOCARBONATES ALCOYLYLES
ET HALOGENES D'INTERET PHARMACOLOGIQUE

2^e THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Reçue le 30 Mai 1963 devant le Doyen de l'Université

MM. AMIEL, Président
PIAUX, Examinateur
DAUBEL, Examinateur

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen. M. ZAMANSKY

B. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
DE BROGLIE	T Théories physiques.	VASSY	T Physique de l'atmosphère.
FRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.	DESTOUCHES	T Théories Physiques.
GRASSE	T Evolution des êtres organisés.	AMIEL	T Chimie générale.
PREVOST	T Chimie organique.	HOCART	T Minéralogie et Cristallog.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	J.-P. MATHIEU	T Physique (Optique).
WYART	T Minéralogie et Cristal.	COUTEAUX	T Biologie animale (P.C.B.).
TEISSIER	T Zoologie.	MAY	T Zoologie (Orsay).
MANGENOT	T Biologie Vég. (Orsay)	CHOQUET	T Théorie des fonctions et Topologie.
AUGER	T Physique quantique et Relativité.	FELDMANN	T Biologie Végétale marine.
MONNIER	T Physiologie générale.	GUINIER	T Physique des Solides (Orsay).
PIVETEAU	T Paléontologie.	JOST	T Physiologie comparée.
ROCARD	T Physique (E.N.S.).	FORTET	T Calcul des Probabilités et Physique mathémat.
CARTAN	T Mathématiques (E.N.S.).	SCHWARTZ	T Calcul diff. et Intégral.
LAFFITTE	T Chimie générale.	CHOUARD	T Physiologie Végétale.
FAVARD	T Géométrie supérieure.	MALAVARD	T Aviation (Techn. Aéronaut.).
COULOMB	T Physique du Globe.	BRELOT	T Calcul diff. et Intégral.
Mlle COUSIN	T Biologie Animale (S.P.C.N.).	NORMANT	T Synthèse organique générale.
CHRETIEN	T Chimie minérale.	BENARD	T Chimie Minérale.
DRACH	T Zoologie.	BUVAT	T Botanique (E.N.S.).
KASTLER	T Physique (E.N.S.).	DUGUE	T Statistiques Mathématiques.
EPHRUSSI	T Génétique.	SOULAIRAC	T Psychophysiologie.
RIVIERE	T Géologie S.P.C.N. et sédimentaire.	ULRICH	T Physiologie Végétale.
GAUTHERET	T Biologie Végétale (P.C.B.).	MARECHAL	T Optique théorique et appliquée.
LUCAS R.	T Recherches Physiques.	KIRRMANN	T Théories Chimiques.
THOMAS A.	T Biologie cellulaire.	CHADEFAUD	T Botanique.
ARNULF	T Optique appliquée.	Mlle LE BRETON	T Physiologie de la nutri.
MORAND	T Physique Enseignement.	SALEM	T Mathématiques générales.
SOLEILLET	T Physique (P.C.B.).	LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie.
FORTIER	T Mécanique exp. des Fluides.	DEVILLERS	T Anatomie et Histologie comparées.
DANJON	T Astronomie.	EHRESMANN	T Topologie Algébrique.
PETIT	T Biologie maritime.	FRANÇON	T Physique (S.P.C.N.).
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.	GLANGEAUD	T Géographie phys. et Géologie dynamique.
GALLIEN	T Embryologie.	GODEMENT	T Mathématiques (M.P.C.).
EICHHORN	T Botanique.	PISOT	T Tech. Mathématique de la Physique.
DE CUGNAC	T Biologie végétale (S.P.C.N.)	ROCH	T Géologie.
Mlle CAUCHOIS	T Chimie Physique.	SCATZMAN	T Astrophysique.
THELLIER	T Physique du Globe.	TERMIER	T Paléontologie stratig.
L'HERITIER	T Biologie générale (Orsay).	ZAMANSKY	T Mathématiques générales.
GRIVET	T Radioélectricité (Orsay).	LENNUIER	T Physique (M.G.P.).
PONCIN	T Mécanique générale.	RIZET	T Génétique (Orsay).
DUBREIL	T Arithmétique et théorie des Nombres.	ROUTHIER	T Géologie appliquée.
QUELET	T Chimie Organique.	Mme TONNELAT	T Physique théorique.
CAGNIARD	T Géophysique appliquée.	DIXMIER	T Mathématiques (M.P.C.).
CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire.	SOUCHAY	T Chimie générale.
CUVILLIER	T Micropaléontologie.	AIGRAIN	T Electrotechnique générale.
JUNG	T Pétrographie.	BRUSSET	T Chimie systématique.
TRILLAT	T Microscopie et diffraction électronique.	M. LEVY	T Physique théorique des htes énergies (Orsay).
WIEMANN	T Chimie organique et struc.	Mme CHAIX	T Chimie biologique.

Mme HUREL-PY	Biologie Végétale (P.C.B.).	HAISSINSKY	1 Radiochimie.
PIAUX	T Chimie (M.P.C.).	LEMÉE	T Physiologie Végétale (B.M.P.V.) (Orsay).
BRUN	T Mécanique théorique des Fluides.	GUERIN	T Chimie (M.P.C.) (Orsay).
LEDERER	T Chimie biologique.	CHATELET M.	Chimie (P.C.B.).
Mme DUBREIL	T Mathématiques (Agrégation).	JEAN	T Physique Nucléaire (Orsay).
Mme LELONG	T Mathématiques (E.N.S.).	MATTLER	T Physique (S.P.C.N.) (Orsay).
BELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.).	MICHEL L.	Phys. Théorique des Hautes Energies (Orsay)
COTTE	T Physique électricité.	BERGERARD	Zoologie (Orsay).
DUBOIS J.-E.	T Chimie organique.	BERTEIN	Electronique (Orsay).
LAMOTTE	T Zoologie (E.N.S.).	BOUISSIERES	Chimie des Radioéléments (Orsay).
MICHEL A.	T Chimie minérale (Orsay).	Mme COUTURE	Thermodynamique et Mécanique Physique.
OLMER	T Energétique générale.	ELLENBERGER	Géologie appliquée sur le terrain.
ROUAULT	T Electricité (Orsay).	FRANC	Biologie Animale (P.C.B.).
GAUTHIER	T Mécanique appliquée.	SCHNELL	Botanique tropicale (Orsay).
BARCHEWITZ	T Chimie Physique.	STOLKOWSKI	Physiologie générale.
BROSSEL	T Physique atomique.	ACHER	Chimie Biolog. (Orsay).
BUSER	Physiologie comparée.	BAUDOIN	Biologie animale (P.C.B.).
CAMUS	Physiologie Végétale (B.M.P.V.).	BEAUMONT	Biologie animale (S.P.C.N.).
CASTAING	T Physique (Orsay).	BLAMONT	Géophysique Ionosphère.
CURIEN	T Minéralogie et Cristallog.	BOURREAU	Botanique.
MOYSE	T Physiologie Végétale (Orsay).	CURIE D.	Physique (M.G.P.).
NOIROT	Evolution des Etres Org.	DURAND-DELGA	Géologie.
PANNETIER	T Chimie générale (Orsay).	FREON	T Chimie organique (Orsay).
POSSOMPES	T Zoologie.	HELLER	Physiologie végétale.
PULLMANN	T Chimie théorique.	TORTRAT	Calcul des Probabilités.
TEILLAC	T Physique Nucléaire et Radioactivité.	CAILLEUX	Géologie (S.P.C.N.).
TONNELAT	T Biologie Physico-chimique.	MAGNAN	T Physique (S.P.C.N.).
VILLE	T Econométrie.	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appliquée à la Chimie Théorique et à la Physique Nucléaire.
WILLEMART	Chimie (P.C.B.).	Mlle FOURCROY	Biologie Végétale (S.P.C.N.).
DODE	T Chimie (Orsay).	Mme CHOQUET-BRUHAT	T Mécanique analytique et Mécanique céleste.
FREYMAN	T Recherches Physiques.	Mlle VEIL	Physiologie générale.
GUINOCHET	T Biologie Végétale (S.P.C.N.) (Orsay).	LWOFF	T Microbiologie.
ROLLET	T Chimie (P.C.B.).	SIESTRUNCK	T Mécanique Physique et Expérimentale.
Mlle JOSIEN	T Chimie (S.P.C.N.).	LACOMBE	T Métallurgie des métaux nucléaires.
CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes.	BROCHARD	T Physique (P.C.B.) (Orsay).
ARNOULT	T Electronique (Orsay).	CABANNES	T Mécanique générale.
CHAPELLE	T Physique (Orsay).	LESIEUR	T Mathématiques (M.P.C.) (Orsay).
DELANGE	T Mathématiques (Orsay).	MAZET	T Mécanique générale (Orsay).
DENY	T Mathématiques générales (Orsay).	CAIRE	Géographie phys. et Géol. dynamique.
GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides.	COMOLET	Mécanique des Fluides.
LUCAS G.	T Géologie.	CORABŒUF	Physiologie Animale.
ALLARD	T Chimie Physique.	DELLOUE	Physique de l'exosphère.
BERTHELOT	T Phys. fondamentale des Htes Energies (Orsay)	GORENFLOT	Botanique II (Orsay).
BRICART	T Météorologie et physique de l'atmosphère.	HOUILLO	Biologie Animale (P.C.B.).
Mme ALBE-FESSARD	Psychophysiologie.	JULLIEN J.	Chimie (P.C.B.).
FRIEDEL	Physique des Solides (Orsay).	MALGRANGE	Technique Mathématique de la Physique.
M. JULIA	Etudes des Moléculaires naturelles complexes	OLIVIER	Anthropologie.
LENDER	T Biologie Animale (S.P.C.N.) (Orsay).	NOZERAN	T Botanique II (Orsay).
MAGAT	Physico-chimie des radio-éléments.	BLANC-LAPIERRE	Physique (E.N.S.) (Orsay).
Mlle QUINTIN	T Electrochimie.	CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay).
MONOD	T Chimie du métabolisme.	KAHANE	T Mathématiques (Orsay).
BENOIT	T Physiologie Animale (Orsay).	SAMUEL	T Mathématiques E.N.S. féminines
DE POSSEL	T Analyse numérique.	KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay).
CHARLOT	T Chimie analytique.	THIRY	T Mécanique céleste.

Secrétaire Général R. POUILLAIN

à Monsieur le Professeur J. AMIEL

à Monsieur N.P. BUU-HOÏ
Maître de recherches au C.N.R.S.

Hommage de respectueuse gratitude

à Monsieur le Professeur P. LAURENT

au R.P. CAO VAN LUAN

Témoignage de reconnaissance
et d'affection

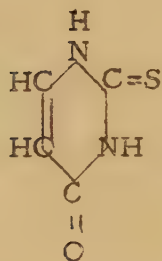
à mon frère DANG QUOC CO

Témoignage d'affection

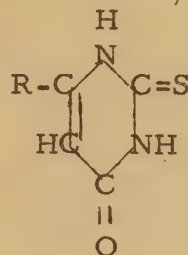
INTRODUCTION

Les composés organiques possédant dans leur molécule l'enchaînement $\text{-N}-\underset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N-}$ présentent souvent un très grand intérêt en chimie biologique et pharmaceutique. A titre d'exemple, signalons que le thiouracile (I) et ses homologues (II) tels que le méthylthiouracile et le propylthiouracile

(I)

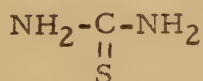


(II)

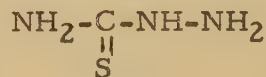


possèdent des propriétés antithyroïdiennes (ou goïtrogènes) puissantes, que l'on utilise couramment dans la thérapeutique de l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde. Une activité du même type se retrouve également chez la thiourée (III), laquelle, en raison de sa forte toxicité, n'est plus utilisée de nos jours en tant qu'agent goïtrogène.

(III)



(IV)

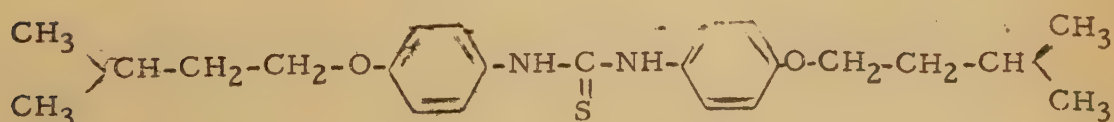


Par contre, l'étude des effets de cette substance sur la croissance de certains microorganismes a ouvert, au cours de ces

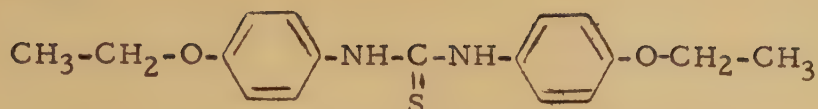
dernières décades, un chapitre nouveau dans le domaine de la thérapeutique des maladies causées par les Mycobactéries et les champignons pathogènes. Ce chapitre a été commencé pendant la dernière guerre par l'observation faite par BUU-HOÏ et JOUIN ⁽¹⁾ selon laquelle la thiourée et certains de ses dérivés tels que la thiosemicarbazide (IV) possèdent une action inhibitrice spécifique sur la croissance du bacille tuberculeux ; vers la même époque, MAYER ⁽²⁾ a fait des observations analogues sur la sulfanilylthiourée qui était alors utilisée en France comme médicament sulfamidé banal. Par la suite, DOMAGK, en Allemagne, introduisit avec succès en thérapeutique antituberculeuse les thiosemicarbazones, produits de condensation de la thiosemicarbazide avec des aldéhydes ou des cétones, et, depuis, ces mêmes substances ont également été utilisées pour le traitement de la lèpre. Toutefois, dans un cas comme dans l'autre, la forte toxicité qu'exercent ces composés sur le foie en a limité considérablement l'usage. Aussi, fut-ce avec un grand intérêt que fût accueillie en 1952 la découverte faite par MAYER ⁽³⁾ et selon laquelle les propriétés antituberculeuses de la thiourée peuvent être augmentées considérablement par l'introduction de deux radicaux aryles en N et en N', ces radicaux portant eux-mêmes certains substituants favorables en position para (notamment des groupements alcoyloxylés) ; par ailleurs la toxicité se trouve

fortement diminuée par cette substitution. Ces travaux furent rapidement confirmés et développés en France par BUU-HOÏ et ses collaborateurs ⁽⁴⁾, et, depuis, au moins une des N, N'-di-arylthiourées ainsi étudiées, le p,p'-diisoamyloxythiocarbanilide (V) a été introduit avec succès dans la chimiothérapie antituberculeuse (on désigne par thiocarbanilide la N,N'-diphénylthiourée elle-même) comme médicament destiné à remplacer l'acide p-aminosalicylique. Mais c'est dans le domaine du traitement de la lèpre que les thiocarbanilides p,p'-disubstitués ont remporté jusqu'à présent leurs plus grands succès. En effet, si MAYER et ses collaborateurs avaient montré que ces substances étaient inefficaces contre la lèpre expérimentale chez le rat (laquelle est due au bacille de Stefansky, différent de l'agent de la lèpre humaine) BUU-HOÏ ⁽⁵⁾, s'appuyant sur des arguments biochimiques théoriques, a prédit au contraire que les composés de ce type devaient être très actifs contre la lèpre chez l'homme. C'est ce qui fut rapidement vérifié par BUU-HOÏ et coll. ⁽⁶⁾ dans le cas du composé (V) et de son homologue inférieur (VI), le p,p'-diéthoxythiocarbanilide, et, quelque temps après, par DAVEY et ses collaborateurs ⁽⁷⁾ dans le cas du p-isobutoxy-p'-diméthylaminothiocarbanilide (VII)

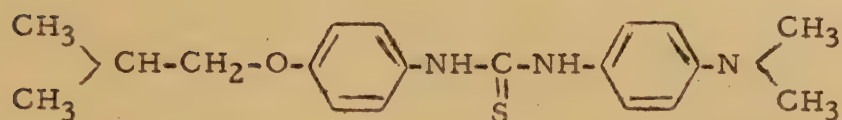
(V)



(VI)



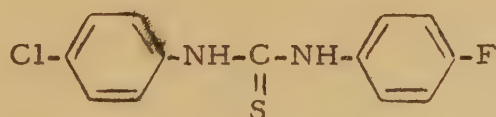
(VII)



Depuis ces premiers travaux, le traitement de la lèpre par les thiocarbanilides est devenu classique.

Mais l'utilité des thiourées déborde aujourd'hui du cadre de la chimiothérapie des maladies bactériennes pour s'étendre vers les domaines des maladies d'origine virale et fongique. En 1954, BUU-HOÏ et ses collaborateurs (8) ont montré en effet que certains thiocarbanilides halogénés qui sont inactifs contre les Mycobactéries possèdent en revanche une forte activité chimiothérapeutique vis-à-vis du virus de l'influenza, et c'est notamment le cas du p-chloro-p'-fluorothiocarbanilide (VIII)

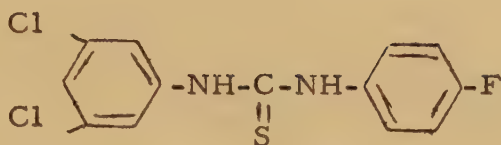
(VIII)



Plus récemment VANBREUSEGHEM, BUU-HOÏ et coll. (9) ont découvert des propriétés antifongiques importantes chez certains autres thiocarbanilides : le dichloro-3,5-fluoro-4'-thiocarbanilide (IX), par exemple, est très actif contre plusieurs champignons pathogènes, aussi bien in vitro qu'in vivo, et il est déjà

utilisé à l'heure actuelle contre certaines maladies fongiques externes.

(IX)



Il se dégage des résultats précités que, dans la molécule du thiocarbanilide simple (N,N'-diphénylthiourée), l'introduction de radicaux alcoyloxy est favorable à l'apparition de propriétés antimycobactériennes, alors que celle de substituants halogénés semble être favorable au contraire à l'apparition des propriétés antifongiques et antivirales. Dans quelle mesure ces deux types d'activité biologique sont-ils contradictoires, et dans quelle mesure peut-on espérer trouver des thiocarbanilides qui seraient doués des deux types d'activité à la fois ?

Afin d'apporter des éléments d'une réponse à cette question, nous avons étudié la synthèse de toute une série de thiocarbanilides nouveaux, appartenant à un type peu étudié jusqu'à présent : il s'agit de thiocarbanilides possédant dans leur molécule, d'une part, un ou plusieurs radicaux alcoyloxy ou benzoyloxy, et, d'autre part, un ou plusieurs substituants halogénés. Selon la nature de l'halogène, on peut grouper ces composés en quatre catégories :

- 1) les thiocarbanilides fluorés ;
- 2) les thiocarbanilides chlorés ;
- 3) les thiocarbanilides bromés ;
- 4) les thiocarbanilides iodés.

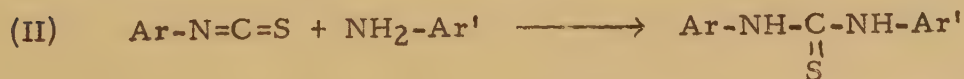
La synthèse de ces substances a été réalisée selon deux méthodes. Dans le cas des composés dont la molécule est symétrique et dont la formule générale est alors Ar-NH-C(=S)-NH-Ar on a recours à la réaction du sulfure de carbone (1 mole) sur une arylamine alcoyloxylée et halogénée (2 moles) en présence de catalyseurs divers (soufre, bases fortes)



Dans le cas des composés dissymétriques, c'est-à-dire ceux correspondant à la formule générale

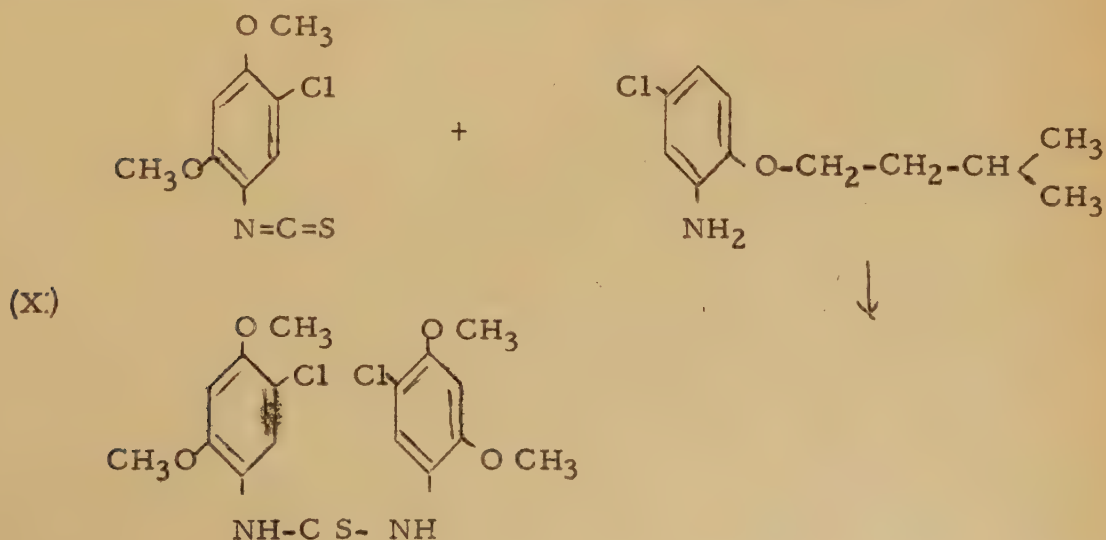


on utilise au contraire la réaction de condensation d'un isothiocyanate d'aryle (1 mole) sur une arylamine (1 mole)

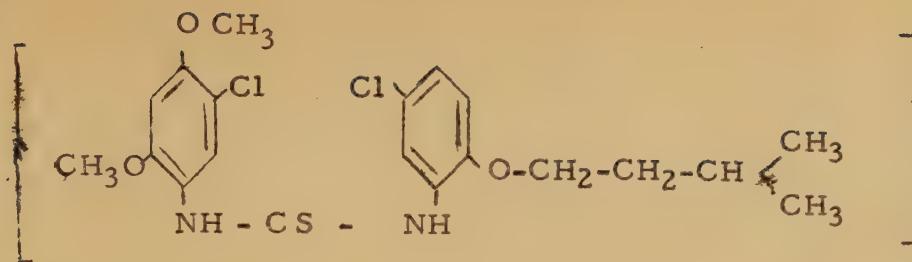


La deuxième réaction est évidemment plus féconde que la première, puisqu'on peut y faire varier les deux facteurs, et qu'ainsi, par simple permutation circulaire, on arrive à préparer un très grand nombre de thiocarbanilides à partir d'un minimum de réactifs de départ.

Ce qui est intéressant à souligner du point de vue de la chimie théorique, c'est, d'une part, la sensibilité des deux réactions sus-mentionnées vis-à-vis des facteurs stériques et d'autre part, la réversibilité de la réaction de condensation des isothiocyanates sur les arylamines. En effet, nous avons constaté que dans beaucoup de cas, lorsqu'il y a un substituant en position ortho par rapport à la fonction réagissante (fonction amine ou fonction isothiocyanate) les réactions (I) et (II) ne se font pas ou ne se font qu'avec des rendements très faibles. Dans ces cas, on observe souvent la formation, non du thiocarbanilide désiré, mais d'un thiocarbanilide symétrique correspondant à des fonctions amines non ou moins empêchées. Par exemple, l'isothiocyanate de diméthoxy-2,4-chloro-5-phényle, réagissant sur l'isoamyloxy-2-chloro-5-aniline nous a fourni le tétraméthoxy-2,4,2',4'-dichloro-5,5' thiocarbanilide (X) au lieu du diméthoxy-2,4-dichloro-5,5'-isoamyloxy-2'-thiocarbanilide (XI)



(XI)

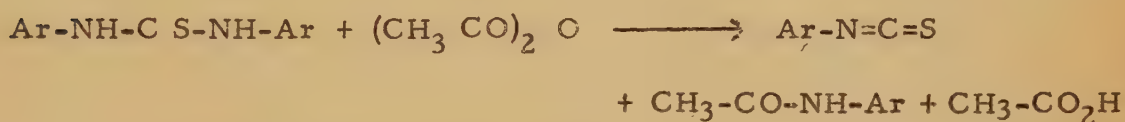


Ces observations sont en accord avec les résultats antérieurement obtenus par divers auteurs, et dont les plus récents sont ceux obtenus par BUU-HOÏ et coll. ⁽¹⁰⁾. Toutefois nous avons, dans le cadre de ce travail, cherché à démontrer que les différences de réactivité des anilines substituées dans le noyau ne sont dues que partiellement à l'encombrement stérique. Un autre facteur ne peut être négligé : il s'agit de l'influence inhibitrice ou activatrice des autres substituants du noyau sur la fonction amine.

La réversibilité de la réaction des isothiocyanates sur les amines en général est également un phénomène connu ; on sait en effet que la décomposition thermique des N,N'-diarylthiourées fournit les isothiocyanates de départ, et c'est bien ce que nous avons observé au cours des présentes recherches. Cette décomposition se produit déjà à des températures inférieures à celles de fusion des thiocarbanilides, de sorte que les points de fusion de ces derniers ne sont pas nets en général ; lorsque les températures de dissociation sont inférieures à celles d'ébullition du solvant, on conçoit qu'il ne puisse se former de thiocarbanilides, les isothiocyanates étant en général fort volatils. Il apparaît ainsi

que les deux facteurs indiqués plus haut sont de nature à limiter les possibilités de synthèse de certains types de thiocarbanilides.

En ce qui concerne enfin la préparation des matières premières nécessaires pour les présentes synthèses, signalons que nous avons préparé les isothiocyanates par la méthode de WERNER ⁽¹¹⁾, laquelle consiste à distiller lentement les thiocarbanilides symétriques avec de l'anhydride acétique



Quant aux diverses amines aromatiques primaires utilisées, elles ont été préparées selon les méthodes suivantes :

1) les alcoyloxy-anilines sont préparées par alcoylation des amino-phénols ;

2) les alcoyloxy-anilines halogénées sont synthétisées par quatre méthodes différentes :

- a- 1ère méthode : halogénéation par les N-halogéno-succinimides des alcoyloxy-anilines ;
- b- 2ème méthode : alcoylation des amino-phénols halogénés
- c- 3ème méthode : réduction des dérivés nitrés

Nitration des phénols halogénés, alcoylation des nitro-phénols résultant, puis réduction de ceux-ci

d- 4ème méthode : réaction de Sandmeyer et de Schiemann.

Au cours de ces préparations, nous avons pu faire quelques observations intéressantes concernant la mobilité de certains halogènes dans la molécule des dérivés nitrés à réduire : par exemple, dans le cas du bromo-2-nitro-4-anisole, l'action du fer en milieu acide conduit à la perte de l'halogène, et on obtient alors la p-anisidine au lieu du bromo-2-amino-4-anisole. De même, dans le cas du nitro-3-bromo-4-anisole on obtient la méta-anisidine au lieu de l'amino-3-bromo-4-anisole.

Les thiocarbanilides nouveaux que nous avons pu synthétiser sont au nombre de 107. Au point de vue biologique, ils sont tous plus ou moins tuberculostatiques in vitro, ceux d'entre eux qui ont des substituants alcoyloxy en position para l'étant plus que les autres. Quant aux propriétés antifongiques de ces composés, elles sont en cours de détermination.

L'exposé de ce travail se fera dans l'ordre suivant :

CHAPITRE I : Préparation des isothiocyanates d'aryle

CHAPITRE II : Synthèse des alcoyloxy-anilines simples

CHAPITRE III : Synthèse des alcoyloxy-anilines halogénées

1) Généralités

- a) Discussion sur les différentes voies de synthèse
- b) Réduction des dérivés nitrés par les méthodes classiques
- c) Réduction des dérivés nitrés par l'hydrate d'hydrazine en présence de nickel de Raney.

2) Partie expérimentale

a- 1ère méthode : halogénéation par les N-halogéno-succinimides des alcoyloxy-anilines

b- 2ème méthode : alcoylation des aminophénols halogénés

c- 3ème méthode : nitration des phénols halogénés, alcoylation des nitro-phénols halogénés résultant puis réduction de ceux-ci

d- 4ème méthode : réaction de Sandmeyer et de Schiemann.

CHAPITRE IV :

1) Synthèse des thiocarbanilides

- a) les thiocarbanilides fluorés
- b) les thiocarbanilides chlorés
- c) les thiocarbanilides bromés
- d) les thiocarbanilides iodés.

2) Les catalyseurs dans la synthèse des thiocarbanilides.

CHAPITRE V : Empêchement stérique dans la synthèse des thiocarbanilides.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique du Centre National de la Recherche Scientifique de Gif-sur-Yvette (Seine & Oise), sous la direction de Monsieur N.P. BUU-HOÏ, maître de recherches au C.N.R.S. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour les conseils qu'il nous a prodigués avec une constante sollicitude.

Nous remercions Monsieur le Professeur J. AMIEL qui a bien voulu patronner cette thèse.

Nous gardons une vive reconnaissance envers Monsieur le Professeur P. LAURENT qui a guidé nos premiers pas dans la Chimie organique et n'a cessé de veiller à nos progrès.

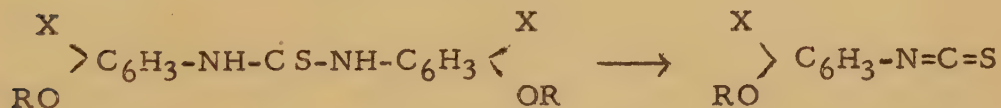
Nous remercions Messieurs les Professeurs R. DAUDEL et L. PIAUX qui ont bien voulu faire partie du jury.

Nous adressons enfin nos sincères remerciements à nos camarades de laboratoire, en particulier MM. GAUTIER et BUI de l'atmosphère amicale dont ils nous ont entouré et des services qu'ils nous ont rendus.

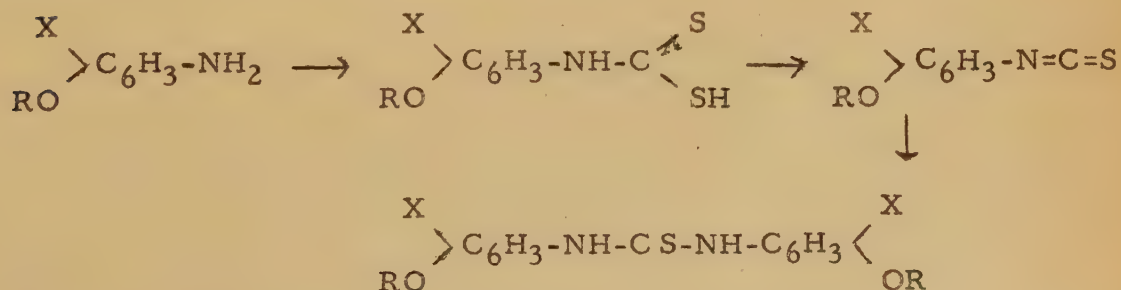
CHAPITRE I

PREPARATION DES ISOTHIOCYANATES D'ARYLE

Les isothiocyanates d'aryle nécessaires à la préparation de nos thiocarbanilides dissymétriques sont facilement accessibles par la méthode de WERNER ⁽¹¹⁾. Elle consiste à chauffer pendant cinq à dix minutes une solution de thiocarbanilide symétrique correspondant dans un excès d'anhydride acétique. Le mélange sera distillé sous pression réduite. Nous obtenons des rendements de 80 à 90 %



Les thiocarbanilides halogénés alcoyloxylés symétriques sont synthétisés par la méthode classique de HUGERSHOF ⁽¹²⁾. En général les rendements sont satisfaisants. Certains cas d'empêchement stérique et certains autres nécessitant l'emploi de catalyseur seront mentionnés plus loin.



X = F, Cl, Br ou I ; R = radical alcoyle

1) Isothiocyanate de p-Méthoxyphényle

Dans un ballon à distiller, chauffer pendant 10 minutes, jusqu'à complète dissolution, un mélange de :

29 g de p-p'-diméthoxythiocarbanilide
40 g d'anhydride acétique

Chasser l'excès d'anhydride et l'acide acétique formé. Distiller sous pression réduite. On recueille une huile jaune clair.

Q = 14 g $E_{20} = 170^\circ$ (litt. : $E_{11} = 137-138^\circ$, Ann., 594, 233-7 (1955))

2) Isothiocyanate de p-Ethoxyphényle

A partir de :

31,5 g de p-p'-Diéthoxy-thiocarbanilide
40 g d'anhydride acétique

On obtient 16,5 g d'isothiocyanate à $E_{15} = 170^\circ$

Recristalliser dans l'éthanol. Cristaux incolores. F = 60° (Litt. F = 62° 5)

3) Isothiocyanate d'o-Ethoxyphényle

Même mode opératoire avec :

50 g d'o-o'-Diéthoxy-thiocarbanilide
75 g d'anhydride acétique

On obtient :

Q = 22 g $E_{16} = 155^\circ$ (huile jaunâtre)

4) Isothiocyanate de p-Isoamyloxyphényle

Même mode opératoire avec :

40 g de p-p'-Di-isoamyloxy-thiocarbanilide
40 g d'anhydride acétique

On obtient :

$$Q = 20,50$$

$$E_{15} = 181-183^{\circ} \text{ (litt. : } E_{17} = 188-190^{\circ} \text{)}$$

US : 2,686, 806,
Aug. (1954)

5) Isothiocyanate de méthoxy-2-chloro-5-phényle

Même mode opératoire avec :

35,75 g de diméthoxy-2,2'-dichloro-5,5'-thiocarbanilide
40 g d'anhydride acétique

On obtient :

$$Q = 16,50$$

$$E_{16} = 180^{\circ}$$

Recristallisé dans l'éthanol le distillat donne des cristaux incolores $F = 56^{\circ}$

$C_8H_6 O N S Cl$: 199,667

Calc. %

Tr. %

C : 48,10

48,27

H : 3,03

3,01

6) Isothiocyanate de chloro-3-méthoxy-4-phényle

Avec :

35,75 g de dichloro-3,3'-diméthoxy-4,4'-thiocarbanilide
40 g d'anhydride acétique

On obtient :

$$Q = 18 \text{ g}$$

$$E_{20} = 190-191^{\circ}$$

Recristallisé dans l'éthanol le distillat donne des cristaux incolores $F = 89^{\circ}$ (litt. 89° , J. Chem. Soc., (1931), 3285-308).

7) Isothiocyanate de Méthoxy-2-chloro-4-méthyl-5-phényle

Avec :

38,5 g de Diméthoxy-2,2'-dichloro-4,4'-diméthyl-5,5'

thiocarbanilide

40 g d'anhydride acétique

on obtient

Q = 20 g F = 55° E₁₅ = 176°

Recristallisé dans l'éthanol, le distillat donne des cristaux incolores.

C₉H₈ O N S Cl = 213,694

Calc. %	Tr. %
C : 50,58	50,78
H : 3,77	3,80

8) Isothiocyanate de Diméthoxy-2,4-chloro-5-phényle

Avec :

41,70 g de N,N' bis (diméthoxy-2,4-chloro-5-phényle)
Thiourée

40 g d'anhydride acétique

on obtient :

Q = 21 g F = 80° E₂₀ = 215-217°

En recristallisant comme ci-dessus on obtient des cristaux incolores.

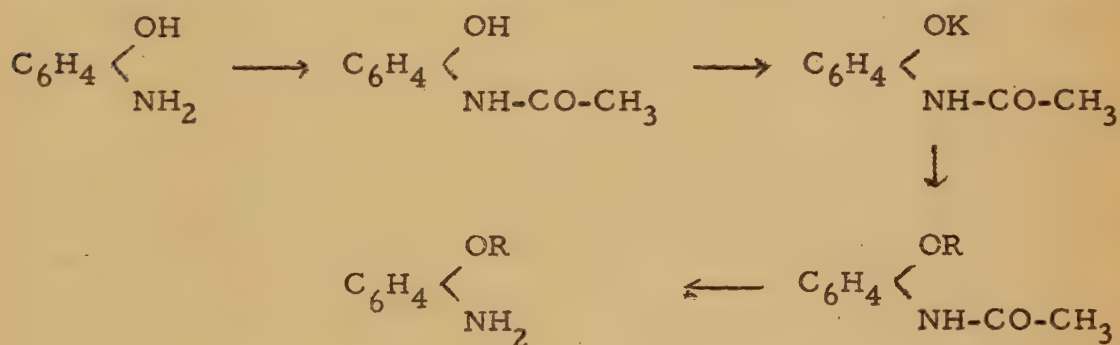
C₉H₈ O₂ N S Cl = 229,694

Calc. %	Tr. %
C : 47,07	47
H : 3,51	3,61

CHAPITRE II

SYNTHESE DES ALCOYLOXY-ANILINES SIMPLES

Les alcoyloxy-anilines simples s'obtiennent facilement en alcoylant les amino-phénols par la méthode de Williamson. On fait agir sur l'acétamino-phénol un halogénure (ou un sulfate) d'alcoyle en milieu potassique (phénate de potassium). On débloquent ensuite la fonction amine par hydrolyse acide (ou alcaline).



Quelques détails expérimentaux méritent d'être mentionnés :

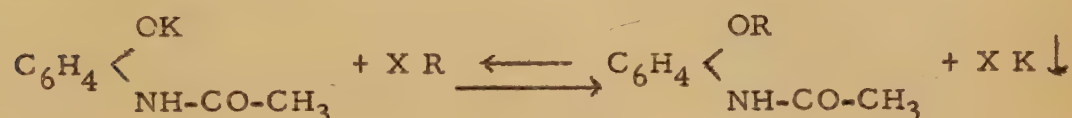
Rendement

Pour améliorer le rendement nous avons employé :

- 1- la potasse et non la soude
- 2- l'éthanol à 95°
- 3- enfin le minimum d'eau, juste pour dissoudre la potasse.

En effet, les bromure et iodure de potassium sont

environ 10 fois moins solubles dans l'éthanol que les sels sodiques correspondants (A). Tous ces sels potassiques ou sodiques sont beaucoup moins solubles dans l'éthanol que dans l'eau. L'halogénure potassique formé au cours de la réaction précipite au fur et à mesure de sa formation, ce qui déplace favorablement l'équilibre de la réaction :



C'est ainsi que nous avons presque doublé les rendements obtenus par GUTERKUNST et GRAY (13) tout en réduisant notablement la durée de la réaction.

Pour le p-allyloxy-acétanilide, GUTERKUNST et GRAY (13) en employant l'éthanol à 75°C et en refluxant 8 heures, ont obtenu un rendement de 43,97 %. Dans nos essais une heure de reflux en a donné 80 %.

Pour le p-Isoamyloxy-acétanilide, nous sommes arrivés à 90 % tandis que les mêmes auteurs avaient seulement 66,51 % de rendement.

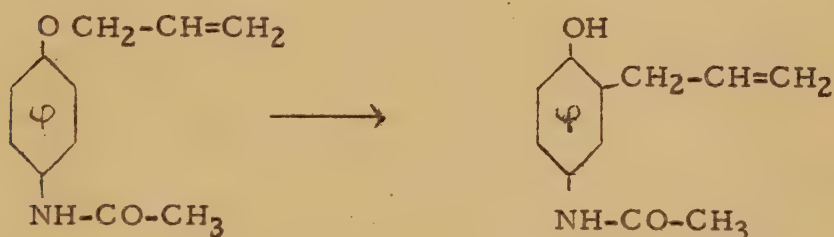
Quant au p-Benzoyloxy-acétanilide, ces auteurs se sont arrêtés au stade de l'acétanilide. Nous avons remarqué en effet

(A) Solubilités des bromures et iodures Na et K. Pour dissoudre 1 g de sel il faut : 16 cc d'éthanol pour le Br Na,
250 cc pour le Br K,
2 cc pour l'I Na,
22 cc pour l'I K.

que l'hydrolyse acide élimine le radical benzyloxy. En travaillant en milieu alcalin, nous avons obtenu 92 % de rendement pour l'hydrolyse. L'alcoylation aussi a été nettement améliorée; le rendement a passé de 47,71 % (de ces mêmes auteurs) à 87 %.

Transposition dans la préparation des alcoyloxy-anilines

On sait que les éthers-oxydes des phénols, dans lesquels R est secondaire ou tertiaire, se transposent par chauffage en donnant surtout les ortho-alcoyl-phénols correspondants



Cette transposition est particulièrement facile avec les éthers-oxydes allyliques.

Un excès de potasse au cours de la réaction et un lavage à la soude diluée de l'extrait paraissent donc utiles pour éliminer le dérivé phénolique n'ayant pas réagi et celui formé par suite de la transposition. Mais pratiquement, dans les conditions de nos synthèses, la transposition a été négligeable.

1) Préparation de la p-tétradécyloxy-aniline : $\text{p-C}_{14}\text{H}_{29}\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$

Dans un ballon à réfrigérant ascendant, on porte au doux reflux pendant 2 heures un mélange de

0,10 mole de p-acétamino-phénol
0,125 mole de K OH préalablement dissoute dans le minimum d'eau distillée (environ 15 cc)
0,11 mole de bromure de myristyle
150 cc d'éthanol 95°

Chasser l'excès d'alcool au bain-marie. Reprendre par l'eau.

Recristalliser le résidu dans l'éthanol.

Le p-tétradécyloxy-acétanilide obtenu hydrolysé donne l'amine correspondante avec un rendement total de 40 % après les deux réactions.

p-tétradécyloxy-acétanilide $F = 91^\circ$

p-tétradécyloxy-aniline $E_{15} = 255^\circ$. Le distillat recristallisé dans l'éthanol donne des cristaux incolores $F = 61^\circ$ (litt. 61°).

2) Préparation de la p-dodécyloxy-aniline : $\text{p-C}_{12}\text{H}_{25}\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$

Même mode opératoire avec :

0,20 mole de p-acétamino-phénol
0,25 mole de K OH préalablement dissoute dans 8 cc d'eau
0,22 mole de bromure de lauryle
150 cc d'éthanol 95°

On obtient l'acétanilide correspondant avec un rendement de 70 %. Après hydrolyse, on obtient l'amine. Rendement de l'hydrolyse : 80 %.

Acétanilide $F = 94^\circ$ (littér. = $90-92^\circ$)

Amine $E_{20} = 245^\circ$. Le distillat recristallisé dans l'éthanol donne des cristaux incolores $F = 59^\circ$ (littér. 59° , NODZU, J. Ph. Soc. Jap., 74, 872 (54) CA 49, 9542 i (1955).

Un autre point de fusion de la p-dodécyloxy-aniline est donné dans la littérature par PROFFT (CA 50.987 e (1956)) $F = 96^\circ$, mais d'après nous il devrait être plutôt celui de l'acétanilide correspondant.

3) Préparation de la p-allyloxy-aniline : p -CH₂=CH-CH₂-O-C₆H₄-NH₂

Même mode opératoire avec

0,20 mole de p-acétamino-phénol
0,22 mole de bromure d'allyle
0,25 mole de KOH dissoute dans le minimum d'eau
200 cc d'éthanol 95°

Une heure de reflux donne le p-allyloxy-acétanilide avec un rendement de 80 %. Après hydrolyse alcaline on obtient l'amine correspondante (95 % rendement pour l'hydrolyse).

Acétanilide $F = 93^\circ$ (litt. : $93-94^\circ$, Ref. White JACS 80 3271 (1958)

Amine $E_{18} = 155^\circ$ (litt. : Beils $E_{11} = 136^\circ$)

4) Préparation de la p-benzyloxy-aniline : p -C₆H₅-CH₂-O-C₆H₄-NH₂

Même mode opératoire avec :

0,20 mole de p-acétamino-phénol
0,22 mole de chlorhydrate de benzyle
0,25 mole de KOH dissoute dans le minimum d'eau
200 cc d'éthanol 95°

On obtient le p-benzyloxy-acétanilide avec 87 % de rendement.

Remarquons que l'hydrolyse alcaline ici est de rigueur car l'acide coupe la chaîne latérale.

L'amine est obtenue avec un rendement de 92 %.

Acétanilide : $F = 141-142^{\circ}$ (litt. : 142° : Beils.)

Amine : $E_{18} = 212^{\circ}$ (litt. : $E_{0,25} = 161^{\circ}-164^{\circ}$ Beils.)

$F = 55^{\circ}$ (litt. : 56° Beils.)

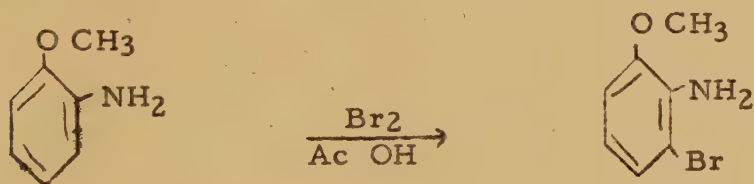
A/ HALOGENATION DES ALCOYLOXY-ANILINES

1- Halogénéation directe

L'halogénéation directe est une méthode classique pour obtenir des dérivés chlorés, bromés ou iodés sur le noyau. On peut partir soit de l'amine elle-même, soit de l'acétanilide correspondant après blocage de la fonction amine par acétylation.

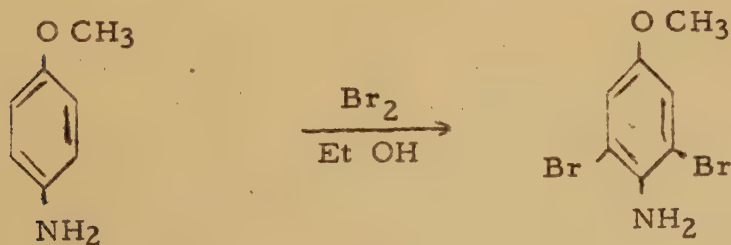
(a) à partir des amines

MANDESANI F.⁽¹⁴⁾ a obtenu ainsi en 1932, une anisidine mono-bromée qu'il prenait pour l'amino-2-bromo-3-anisole



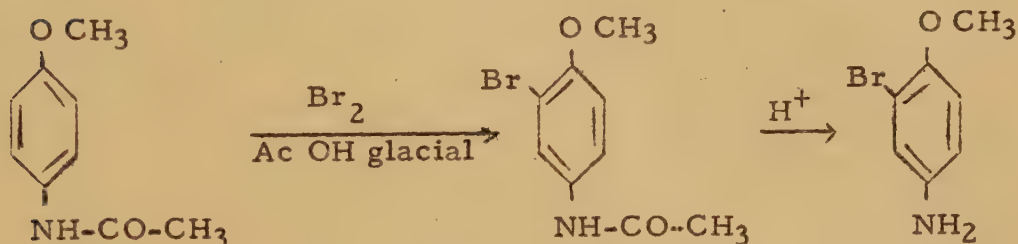
(une erreur d'interprétation sur l'orientation sera discutée plus loin).

BURES et NEDELKOVA⁽¹⁵⁾ en bromant directement la p-anisidine en milieu alcoolique à température et sous pression ordinaires ont obtenu le dibromo-3,5-amino-4-anisole



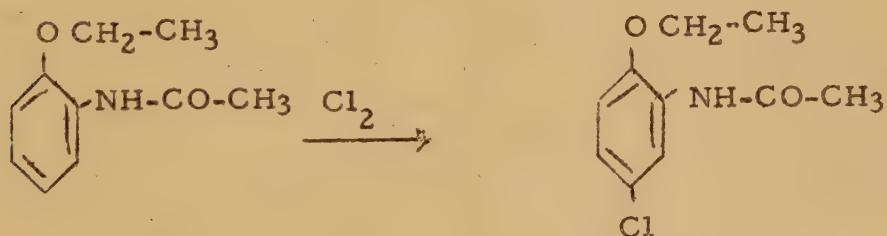
(b) à partir des acétanilides

Le groupement amine bloqué à l'état d'amide par l'anhydride acétique, l'alcoyloxy-aniline est halogénée directement en milieu acétique

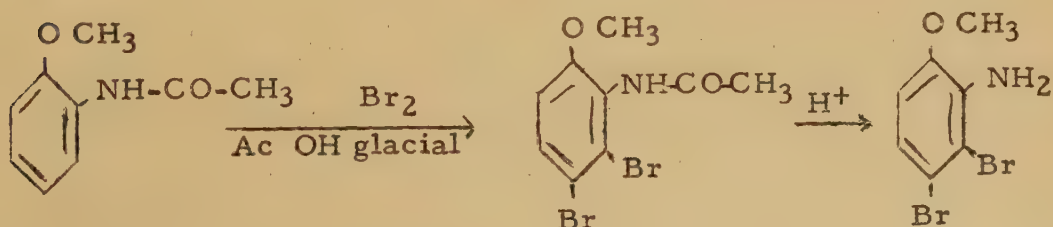


Ainsi BERKENHEIM et ANTIK ⁽¹⁶⁾ et PATEL et NARGUND ⁽¹⁷⁾ ont préparé leur bromo-2-amino-4-anisole.

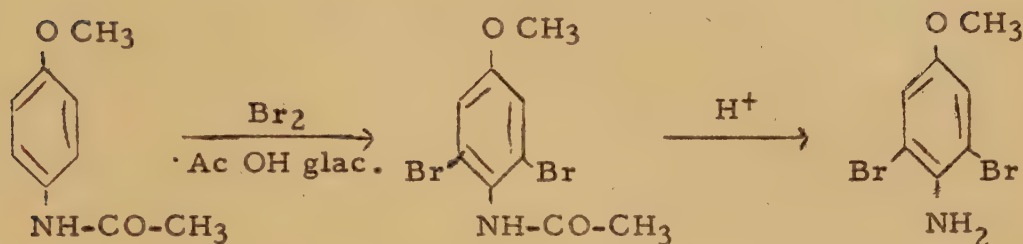
ORTON et KING ont préparé de la même façon l'acétamino-2-chloro-4-phénétole ⁽¹⁸⁾



On peut également obtenir des dérivés polyhalogénés. BURES et SOUCEK ⁽¹⁹⁾ ont préparé l'acétamino-2-dibromo-3,4-anisole par bromation directe.

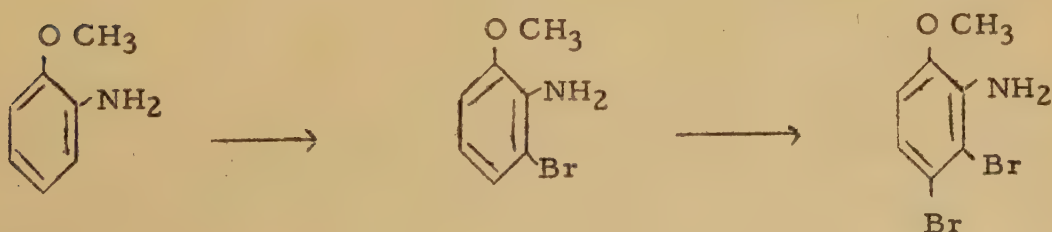


BURES et NEDELKOVA ⁽¹⁵⁾ par la même méthode ont obtenu le dibromo-3,5-acétamino-4-anisole

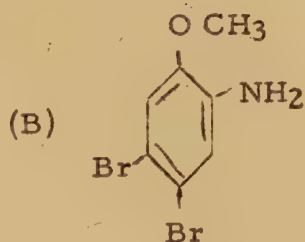
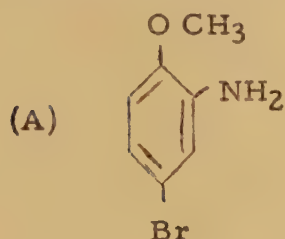


Si l'halogénéation directe présente l'avantage d'être simple, elle ne permet pas d'introduire l'halogène dans toutes les positions désirées. La détermination de la structure du dérivé halogéné obtenu est parfois délicate. Ainsi, MANDESANI ⁽¹⁴⁾ comme BURES et SOUCEK ⁽¹⁹⁾ se sont trompés et ont donné une structure erronée à leurs produits de bromation directe. KOHN ⁽²⁰⁾ dans ses travaux sur la bromation des o-acétanisidine et o-anisidine a relevé et démontré cette erreur.

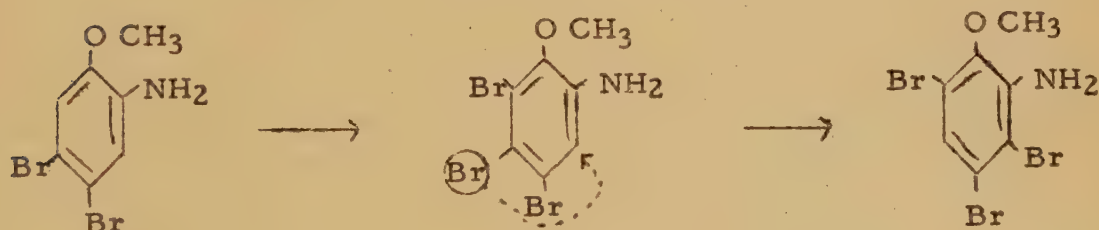
Selon MANDESANI, la bromation directe de l'o-anisidine donne l'amino-2-bromo-3-anisole puis l'amino-2-dibromo-3,4-anisole, ce qui semblait confirmer les résultats de BURES et SOUCEK



Mais KOHN a démontré que ce dérivé mono-bromé est plutôt l'amino-2-bromo-4-anisole (A), et le dérivé dibromé, l'amino-2-dibromo-4,5-anisole (B)



Un autre inconvénient est le réarrangement moléculaire qui a été remarqué par KOHN et KARLIN ⁽²¹⁾ dans la bromation du bromo-4-amino-2-anisole. KOHN ⁽²⁰⁾ a signalé le même phénomène dans la bromation de l'amino-2-dibromo-4,5-anisole : au lieu d'obtenir l'amino-2-tribromo-4,5,6-anisole, il a recueilli l'amino-2-tribromo-3,4,6-anisole, le brome migrant de la position 5 vers la position 3



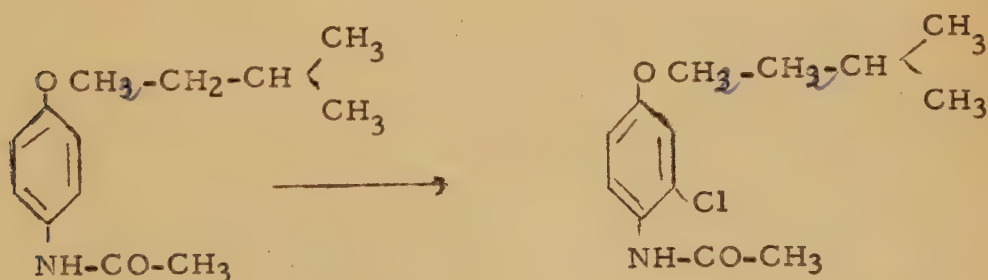
Ceci nous a conduit à étudier d'autres méthodes d'halogénéation plus nettes.

2- Halogénéation par les N-halogéno-imides

Les agents d'halogénéation les plus couramment employés

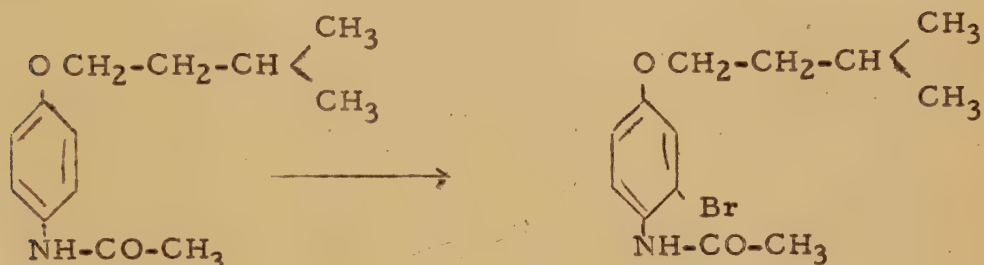
dans ce cas sont la N-chloro-succinimide et la N-bromo-succinimide.

Les N-halogéno-succinimides nous permettent de réaliser commodément des monohalogénations dans des cas où l'halogène libre donnerait un dérivé polyhalogéné. L'halogénéation nucléaire effectuée avec les N-halogéno-succinimides ne conduisent nécessairement ni aux corps obtenus par halogénéation directe, ni à ceux obtenus à l'aide des N-halogéno-acétanilides en milieu acétique. Lorsqu'il y a compétition entre un groupement alcoyloxy et un groupement acétamino (cas cité plus haut), c'est le groupement acétamino et non le groupement alcoyloxy qui oriente la substitution. L'halogène vient se fixer en para du groupement acétamino lorsque cette position est libre et en ortho lorsque la position para est occupée.



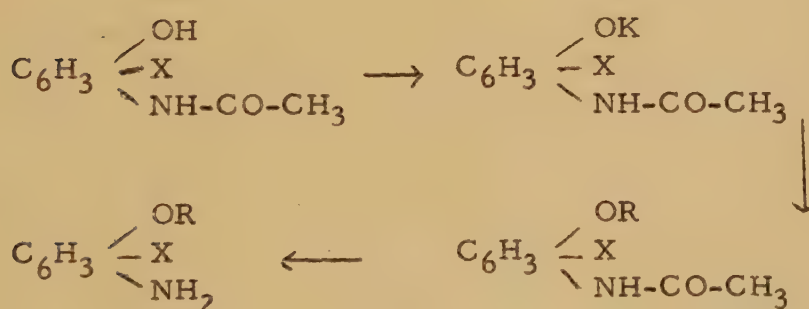
Dans certains cas, nous avons observé que la réaction réussit avec la N-chloro-succinimide mais non avec la N-bromo-succinimide. Ainsi nous avons obtenu facilement le chloro-3-acétamino-4-phénétole et le chloro-3-acétamino-4-isoamyloxy-

benzène à partir des acétanilides correspondants ; par contre plusieurs essais de bromation des mêmes corps avec la N-bromo-succinimide ont été infructueux.



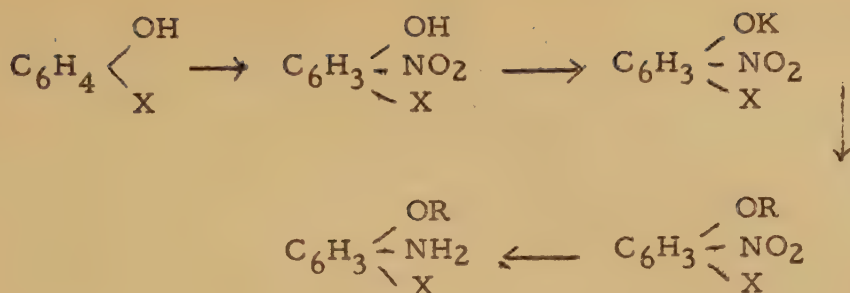
B/ ALCOYLATION DES AMINO-PHENOLS HALOGENES

Pour accéder aux anilines alcoyloxylées et halogénées on peut alcoyler les amino-phénols halogénés suivant la méthode de Williamson décrite au chapitre II



C/ A PARTIR DES PHENOLS HALOGENES

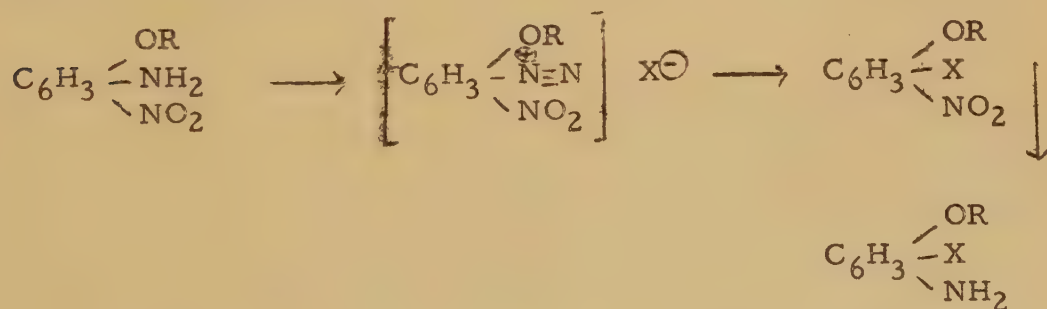
On effectue successivement la nitration des phénols halogénés, l'alcoylation par la méthode de Williamson des nitro-phénols halogénés résultants, puis la réduction de ceux-ci par une méthode appropriée



CHIEN et ADAMS ⁽²²⁾ ont préparé par cette voie un grand nombre d'anilines halogénées et alcoyloxylées variées. La nitration est faite suivant la méthode de MEDOHR et STREATFIELD ⁽²³⁾, l'alcoylation suivant la réaction classique de Williamson et la réduction catalysée par l'oxyde de platine ⁽²⁴⁾.

D/ REACTION DE SANDMEYER ET DE SCHIEMANN

On part des nitro-anilines alcoyloxylées qui par diazotation puis décomposition du sel de diazonium résultant donnent les dérivés halogénés correspondants. Ces derniers réduits par une méthode convenable nous conduisent aux arylamines halogénées et alcoyloxylées.



Cette méthode permet d'accéder facilement aux fluorures et iodures. Elle est utilisée également dans la préparation des chlorures et bromures difficiles à obtenir par l'halogénéation

directe.

Par action de l'acide nitreux (nitrite de sodium en milieu acide) en présence d'acide XH le groupement amino donne un halogénure de diazonium. Ce dernier est décomposé suivant la méthode de SANDMEYER pour les dérivés chlorés, bromés et iodés, ou bien suivant la méthode de SCHIEMANN pour les dérivés fluorés.

1- Réaction de Sandmeyer

La réaction de Sandmeyer est classique. Elle consiste à décomposer l'halogénure de diazonium par ébullition de sa solution aqueuse en catalysant avec de la poudre de cuivre (méthode de Gattermann). L'azote chassé, on obtient le dérivé halogéné correspondant.

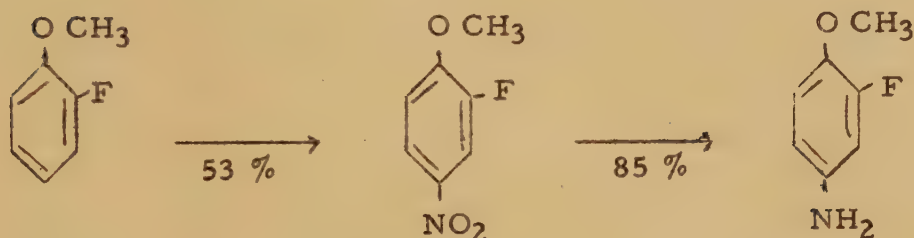
2- Réaction de Schiemann

Cette réaction consiste à décomposer par chauffage à sec le fluoborate d'aryldiazonium obtenu par diazotation des amines correspondantes.

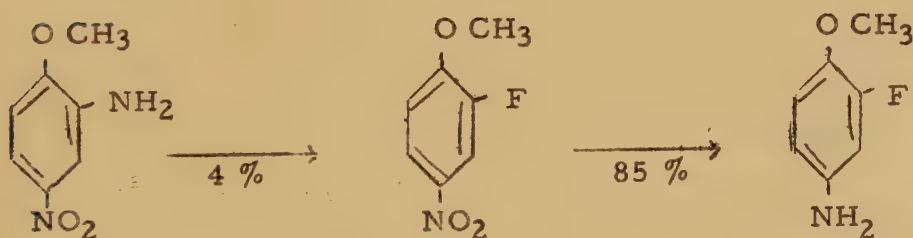
Dans la synthèse des alcoyloxy-anilines fluorées nous avons remarqué que le radical NO_2 diminue d'une façon notable le rendement dans la décomposition du fluoborate de diazonium. Les résultats de nos expériences ont confirmé la remarque faite par NIEMANN, MEAD et BENSON ⁽²⁵⁾. Ces auteurs, pour arriver au fluoro-2-amino-4-anisole, ont adopté deux voies de synthèse

différentes :

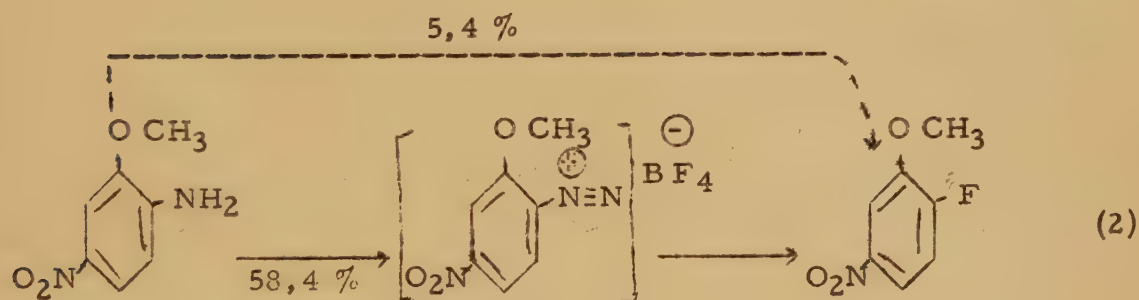
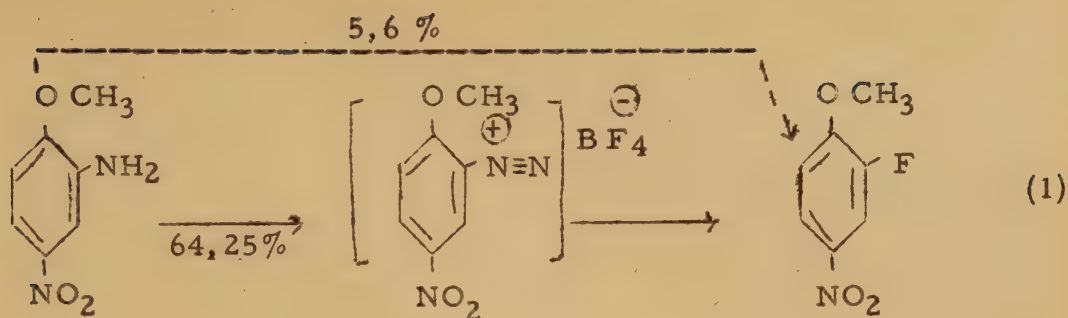
a) Nitration de l'o-fluoro-anisole puis réduction du composé nitré résultant



b) Réaction de Schiemann sur l'amino-2-nitro-4-anisole puis réduction

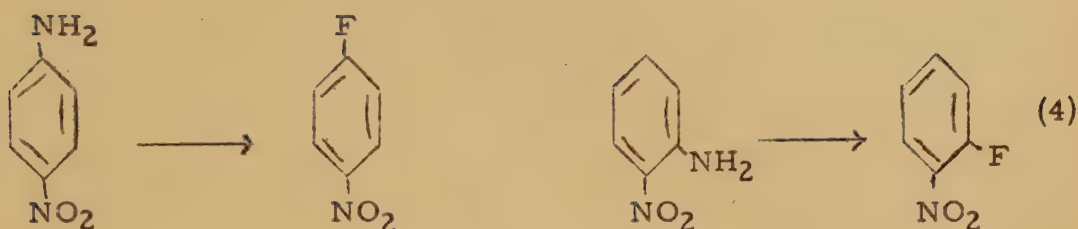


Comme eux, nous avons eu un bon rendement dans la préparation du fluoborate de diazonium (64,25 %), mais le rendement a considérablement baissé dans la décomposition. Par rapport au poids de la matière première, il n'est que de 5,6 %. La même chute du rendement fut remarquée dans la synthèse de son isomère, le fluoro-2-amino-5-anisole (2)



Nous savons par contre que les synthèses de l'o et du p-fluoro-anisole à partir de l'o ou de la p-anisidine se font normalement avec un rendement de 38 % pour le premier et 50 % pour le second (3)





Il en est de même pour l'o et le p-fluoro-nitro-benzène à partir de l'o ou de la p-nitro-aniline (4). Il nous semble donc que la présence simultanée d'un groupement alcoyloxy et d'un radical nitro rend la décomposition du fluoborate de diazonium particulièrement délicate. Pour obtenir un rendement convenable il est préférable d'effectuer la nitration après la réaction de Schiemann, comme l'ont fait ENGLISH, MEAD et NIEMANN (32) et d'autres auteurs (60).

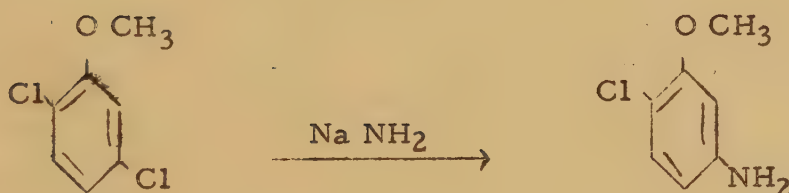
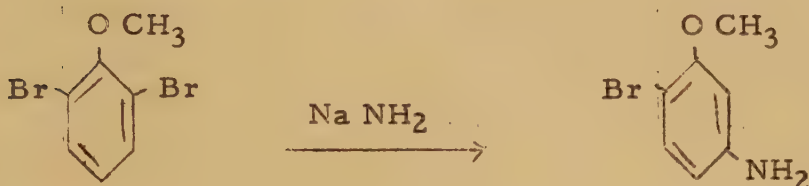
E/ AUTRES METHODES

Citons en passant deux autres voies de synthèse des anilines alcoyloxyées et halogénées.

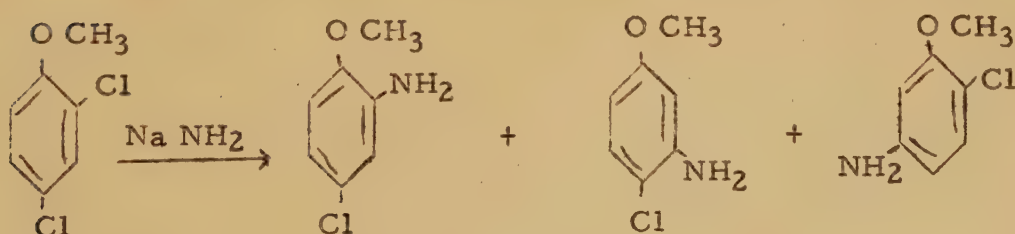
1- Action de l'amidure de sodium sur les alcoyloxy-benzènes dihalogénés en milieu ammoniacal

BENKESER et SCHROLL (26) ont obtenu des amines en faisant agir l'amidure de sodium sur les dihalogéno-anisoles. Ils ont démontré que le dibromo-2,6-anisole et le dichloro-2,5-anisole donnent respectivement le bromo-2-amino-5-anisole et le

chloro-2-amino-5-anisole comme seul produit après traitement par l'amidure de sodium en milieu ammoniacal.



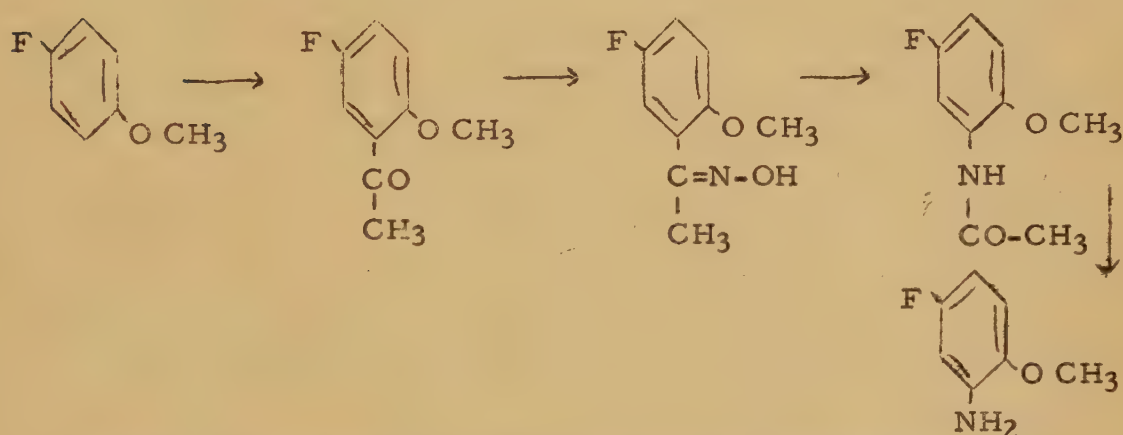
Toutefois cette méthode de synthèse est loin d'être applicable d'une façon générale car dans d'autres cas nous obtenons un mélange de plusieurs isomères. Ainsi le dichloro-2,4-anisole soumis au même traitement donne un mélange de trois isomères



2- Création de la fonction amino par acylation puis transposition de Beckmann de l'oxime de cette cétone et hydrolyse

Une autre méthode beaucoup plus générale nous per-

mettant d'accéder aux anilines alcoyloxyées et halogénées est la transformation d'un groupement cétone en un groupement acétamino au moyen de la transposition de Beckmann de l'oxime de cette cétone. BUU-HOÏ et ses collaborateurs ⁽³⁵⁾ ont ainsi préparé la méthoxy-2-fluoro-5-aniline



b) Réduction des dérivés nitrés par les méthodes classiques

I. Réduction des dérivés nitrés, chlorés ou fluorés

Pour réduire les dérivés nitrés fluorés ou chlorés différentes méthodes sont utilisables :

1) Réduction catalytique à l'oxyde de platine (Réf. : 22 et 26) ;

2) Réduction par le fer en présence de l'acide chlorhydrique (Réf. : 28 et 29), ou en présence de l'acide acétique (Réf. : 27) ;

3) Réduction par l'étain en présence d'acide chlorhydrique (Réf. : 33) ;

4) Réduction par le chlorure stanneux en présence de

l'acide chlorhydrique (Réf. : 30 et 32).

La solidité des liaisons C-F et C-Cl nous permet d'utiliser n'importe lequel de ces modes de réduction.

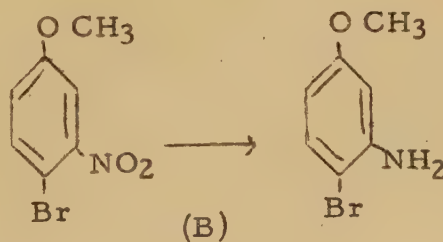
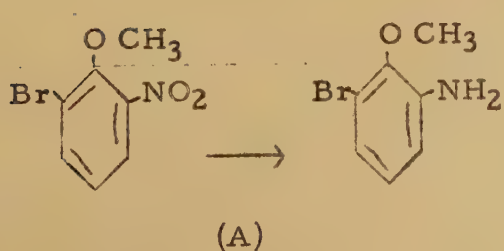
II. Réduction des dérivés nitrés bromés ou iodés

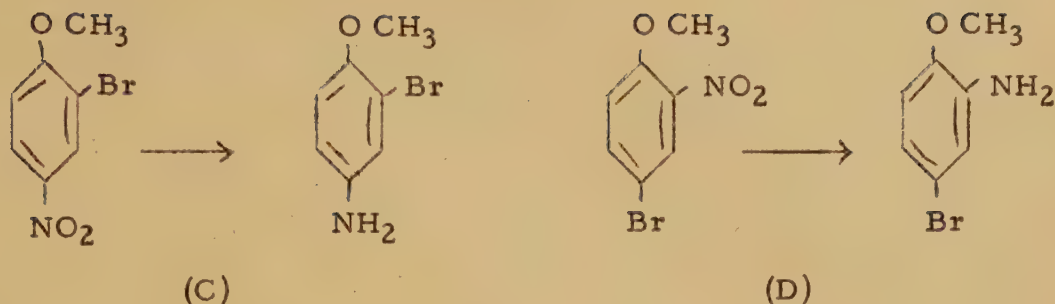
Il n'en est pas de même pour les dérivés bromés ou iodés. Ces halogènes étant plus mobiles, une méthode de réduction trop énergique les élimine.

Bien que la méthode de réduction par l'hydrogène naissant (acide chlorhydrique et fer) ait été employée par CHIEN et ADAMS ⁽²²⁾ pour le nitro-2-bromo-6-anisole (A) et par HODGSON et DYSON ⁽³⁴⁾ pour le nitro-3-bromo-4-anisole (B), nous avons remarqué que le brome est éliminé lorsqu'on applique cette méthode au bromo-2-nitro-4-anisole (C).

Un essai de réduction du nitro-3-bromo-4-anisole (B) par l'étain en présence de l'acide chlorhydrique a donné un résultat analogue, le brome ayant complètement disparu au cours de la réduction.

Cette constatation confirme la remarque faite par MANDESANI ⁽¹⁴⁾. Celui-ci avait en effet souligné les difficultés rencontrées dans la réduction du nitro-2-bromo-4-anisole (D)





Nous avons employé la réduction par l'hydrate d'hydrazine catalysée par le nickel de Raney et avons eu des résultats satisfaisants. Cette méthode est d'autant plus précise qu'elle est simple et ne nécessite aucun appareillage compliqué.

c) Réduction des composés nitrés aromatiques par l'hydrate d'hydrazine en présence du nickel de Raney

L'hydrate d'hydrazine est un agent réducteur puissant bien connu. Mais son emploi dans la réduction des composés nitrés en amines est récent. BALCOM et FURST en 1953 ⁽³⁶⁾ ont démontré que dans cette réaction, du moins à basse température, l'hydrazine agit trop lentement en l'absence de catalyseur. Après dix-huit heures de contact, la réaction n'est même pas déclanchée. Par contre, la présence d'une petite quantité de nickel de Raney à une température relativement basse (température du bain-Marie) suffit pour déclancher la réduction avec un rendement excellent variant de 80 à 90 % ⁽³⁶⁾.

DEWAR et MOLE ⁽³⁸⁾ ainsi que BAVIN ⁽⁴⁰⁾ ont employé un autre catalyseur, le charbon palladié. Depuis, plusieurs travaux

ont été consacrés à l'étude de cette réduction et leurs résultats nous ont guidé dans le choix de notre technique.

Le nickel de Raney employé dans nos réductions est du type W₂. Renfermant un pourcentage négligeable d'aluminium, il est plus actif que les autres types tels que W₅, W₆, W₇. Ces derniers, pour donner une réduction complète, consomment beaucoup plus d'hydrate d'hydrazine. Ainsi, pour une molécule de composé nitré le W₇ exige 18 moles d'hydrate d'hydrazine alors que le W₂ seulement 2,5 à 3 moles.

Le catalyseur doit être aussi frais que possible : sa préparation extemporanée est donc préférable. Comme MOORE et FURST ⁽³⁹⁾, nous avons constaté que la quantité de réducteur nécessaire augmente avec l'âge du catalyseur ; dans des conditions expérimentales identiques le nickel de Raney W₂ conservé quatre mois demande un volume double d'hydrazine de celui exigé par le même catalyseur fraîchement préparé. Par conséquent, les poids de réducteurs indiqués dans nos modes opératoires n'y sont mentionnés qu'à titre purement indicatif. Ils devront être modifiés suivant l'activité du catalyseur employé. Dans la pratique, il est facile de suivre la réduction. Elle est complète lorsque la couleur jaunâtre du dérivé nitré disparaît tandis qu'une insuffisance d'hydrazine se traduit par l'absence de dégagement gazeux au moment de l'addition du catalyseur.

Les quantités de solvant (éthanol) sont également très importantes. MOORE et FURST ⁽³⁹⁾ ont constaté qu'une grande dilution favorise la formation d'amine tandis qu'un volume insuffisant de solvant donne des produits intermédiaires. BALCOM et FURST ont aussi préconisé un grand excès d'éthanol pour éviter la formation de mousses qui occasionnent des pertes de produit. Expérimentalement nous avons obtenu de bons résultats avec une dilution de 10 %.

II) PARTIE EXPERIMENTALE

a- 1ère méthode : Halogénéation des alcoyloxy-acétanilides par les N-halogéno-succinimides

A. Préparation des alcoyloxy-acétanilides

1) Préparation du p-acétaminophénétole

L'anhydride acétique en présence des amines primaires bloque le groupement NH_2 et donne facilement les dérivés N-acétylés correspondants.

Méthode à chaud

Dans un ballon à fond plat muni d'un reflux ascendant (relié à un absorbeur) introduire :

- 1 mole (137,18 g) de p-phénétidine fraîchement rectifiée
- 2 moles (204,10 g) d'anhydride acétique (excès)

Porter au doux reflux pendant 3 heures, chasser l'excès d'anhydride ($E = 140^\circ$) et l'acide formé ($E = 117^\circ$) au Bain-Marie sous vide. Laisser refroidir et reprendre le résidu par l'eau glacée. Essorer le précipité, le laver plusieurs fois à l'eau, le sécher partiellement avant de cristalliser dans l'éthanol 95° . On recueille 169 g de p-acétaminophénétole (rendement presque théorique). $F = 138^\circ$ (Litt. : $F = 135-137^\circ$).

Méthode à froid

Dans un ballon à fond plat de 500 cc muni d'un bouchon en caoutchouc surmonté par un long tube de verre, introduire :

1 mole (137,18 g) de p-phénétidine
2 moles (204,10 g) d'anhydride acétique
600 cc d'eau distillée

Agiter énergiquement pendant une demi-heure. L'acétanilide formé sera traité comme ci-dessus. Le rendement est de 65 %. Comme par la méthode à chaud, les cristaux incolores obtenus fondent à 138°.

Un autre essai à froid avec agitation mécanique a
donné 70 % de rendement.

2) Préparation du p-isoamyloxy-acétanilide

Le p-isoamyloxy-acétanilide est obtenu par la même méthode.

Méthode à chaud avec :

179 g de p-isoamyloxy-aniline
204,10 g d'anhydride acétique

on obtient après 3 heures de reflux, 140 g d'amide, soit un rendement de 63,3 %. Recristallisée dans l'éthanol, elle donne des cristaux incolores. F = 99°.

La méthode à froid avec agitation mécanique donne à peu près le même rendement.

B. Halogénéation par les N-halogéno-succinimides

L'halogénéation est effectuée au moyen des N-halogéno-succinimides en milieu chlorocarbonique anhydre. L'emploi des produits anhydres est indispensable pour éviter l'hydrolyse des N-halogéno-imides (41).

1) Préparation du chloro-3-acétamino-4-phénétole

Dans un ballon de 500 cc muni d'un réfrigérant ascendant (avec garde au Cl_2 Ca), on introduit :

0,50 mole (89,5 g) de p-acétamino-phénétole finement pulvérisé
0,65 mole (86,80 g) de N-chlorosuccinimide
1 000 cc de tétrachlorure de carbone préalablement séché sur chlorure de Ca.

Porter au doux reflux dans un Bain-Marie pendant 10 heures. Essorer pour éliminer la succinimide formée. Laver à l'eau tiède la solution chloro-carbonique. La sécher sur du sulfate de sodium anhydre. Chasser le solvant au Bain-Marie. Cristalliser le résidu dans l'éthanol à 50° . On obtient des cristaux incolores de chloro-3-acétamino-4-phénétole. $F = 95^\circ$ (Litt. : 97° (42)) et $95-96^\circ$ (43). Rendement : 62 g.

2) Préparation du chloro-2-isoamyloxy-4-acétanilide

La même technique est appliquée au p-isoamyloxy-acétanilide. Avec :

33 g de p-isoamyloxy-acétanilide
20 g de N-chloro-succinimide
300 cc de tétrachlorure de carbone anhydre

on obtient après traitement, 21 g de cristaux incolores. $F = 92-93^\circ$.

C. Hydrolyse des alcoyloxy-acétanilides halogénés résultants

L'hydrolyse est faite à chaud en milieu acide (Cl H 20%).

L'acétanilide d'abord insoluble passe en solution. On neutralise ensuite avec de la soude diluée (30 % environ) et l'amine se dépose.

1) Préparation du chloro-3-amino-4-phénétole

Dans un ballon de 250 cc, on porte au doux reflux un mélange de :

0,35 mole (63 g)	de chloro-3-acétamino-4-phénétole
60 g	d'acide chlorhydrique concentré
240 cc	d'eau distillée

jusqu'à dissolution complète (environ 30 minutes) de la phase huileuse. Agiter de temps en temps le mélange, durant le chauffage, pour activer la réaction. Laisser refroidir à la température ambiante. Neutraliser avec une solution de soude à 30 % en refroidissant le ballon sous un courant d'eau froide. Décanner la couche huileuse. Extraire la phase aqueuse au benzène. Réunir l'huile et les extraits benzéniques. Laver le tout plusieurs fois à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Le sécher sur la soude en pastilles. Chasser le solvant. Rectifier le résidu.

Rendement : 32,60 g, soit 64,58 %.

$$E_{14-15} = 145-146^{\circ} \quad n_D^{22} = 1,5797$$

Huile incolore.

2) Préparation du chloro-3-amino-4-isoamyloxy-benzène

On suit le même mode opératoire décrit ci-dessus pour traiter le chloro-3-amino-4-phénétole. En partant de :

0,30 mole (76,65 g) de chloro-3-acétamino-4-isoamyl-
oxy-benzène

80 cc d'H Cl concentré

320 cc d'eau

nous avons obtenu 46,80 g d'amine correspondante.

$$E_{14-15} = 173-174^{\circ} \quad n_D^{23} = 1,547$$

Huile incolore.

D. Caractérisation des amines synthétisées

Les amines obtenues ci-dessus ont été caractérisées par la réaction de KNORR et PAAL ⁽⁴⁴⁾. Le groupement NH_2 se cyclise avec l'hexadione-2,5 pour donner l'aryl-1-diméthyl-2,5-pyrrole.

1) Caractérisation du chloro-3-amino-4-phénétole

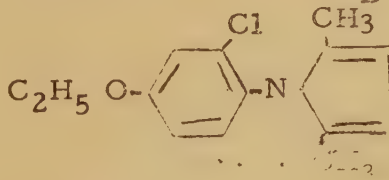
Refluxer :

0,03 mole (5,15 g) de chloro-3-amino-4-phénétole

0,06 mole (6,84 g) d'hexadione-2,5 (excès)

pendant 30 minutes. Distiller sous pression réduite. On recueille une huile incolore légèrement jaunâtre.

$$E_{15} = 167-168^{\circ} \quad n_D^{24} = 1,5735$$



Diméthyl-2,5 (chloro-2'-éthoxy-4'-phényle)-1-pyrrole

$C_{14}H_{16}ONCl$: 249,72

Calc. %	Tr. %
C 67,26	67,40
H 6,05	6,12

2) Caractérisation du chloro-2-isoamyloxy-4-

aniline

Même mode opératoire avec :

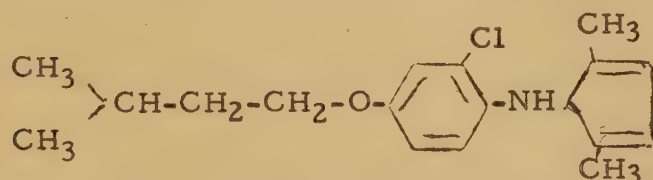
0,025 mole (5,32 g) de chloro-2-isoamyloxy-4-aniline

0,05 mole (5,7 g) d'hexadione -2,5

on obtient 2,50 g d'un liquide huileux légèrement jaunâtre.

$$E_{15} = 191-192^{\circ}$$

$$n_D^{20} = 1,5518$$



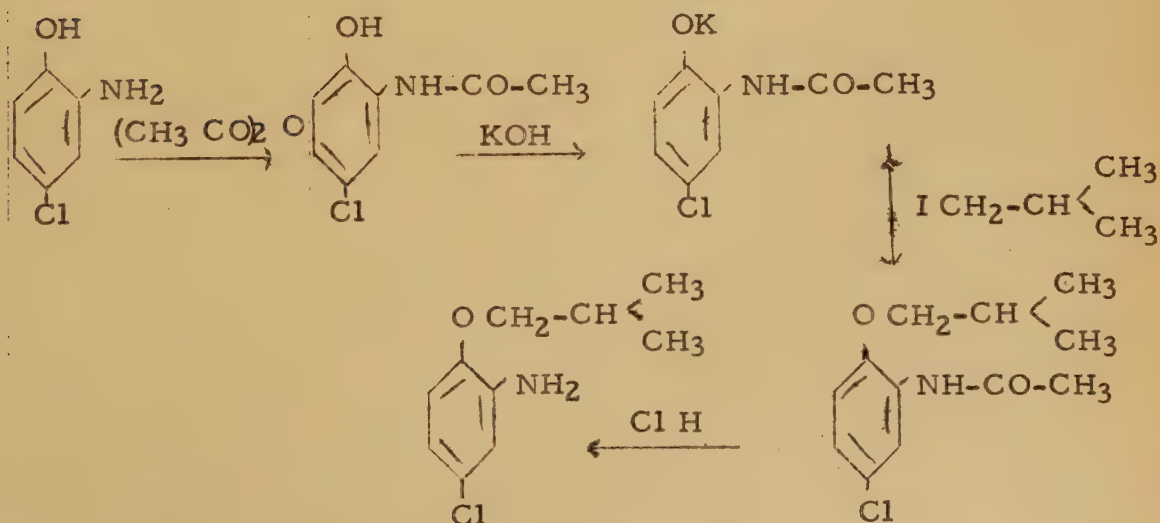
Diméthyl-2,5 (chloro-2'-isoamyloxy-4'-phényle)-1-pyrrole

$$C_{17}H_{22}ONCl : 291,80$$

Calc. %	Tr. %
C 69,92	69,61
H 7,59	7,51

b- 2ème méthode : Alcoylation des amino-phénols halogénés

A. Synthèse de l'Isobutyloxy-2-chloro-5-aniline



1) Préparation de l'acétamino-2-chloro-4-phénol

Suivant la méthode d'acétylation classique, on bloque la fonction amine de l'amino-2-chloro-4-phénol par l'anhydride acétique en milieu aqueux. Le produit obtenu recristallisé dans l'éthanol donne des cristaux incolores. $F = 185^{\circ}$ (litt. $F = 182^{\circ}$)

2) Préparation de l'isobutyloxy-2-chloro-5-aniline

L'alcoylation de l'hydroxy-2-chloro-5-acétanilide se fait dans les conditions de la réaction de Williamson. Le groupement hydroxyle en milieu potassique (phénate de potassium) est alcoylé par l'iodure d'isobutyle. Le produit ainsi obtenu est hydrolysé en amine par l'acide chlorhydrique dilué en milieu aqueux.

Mode opératoire

Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, on porte au doux reflux pendant 8 heures, un mélange de :

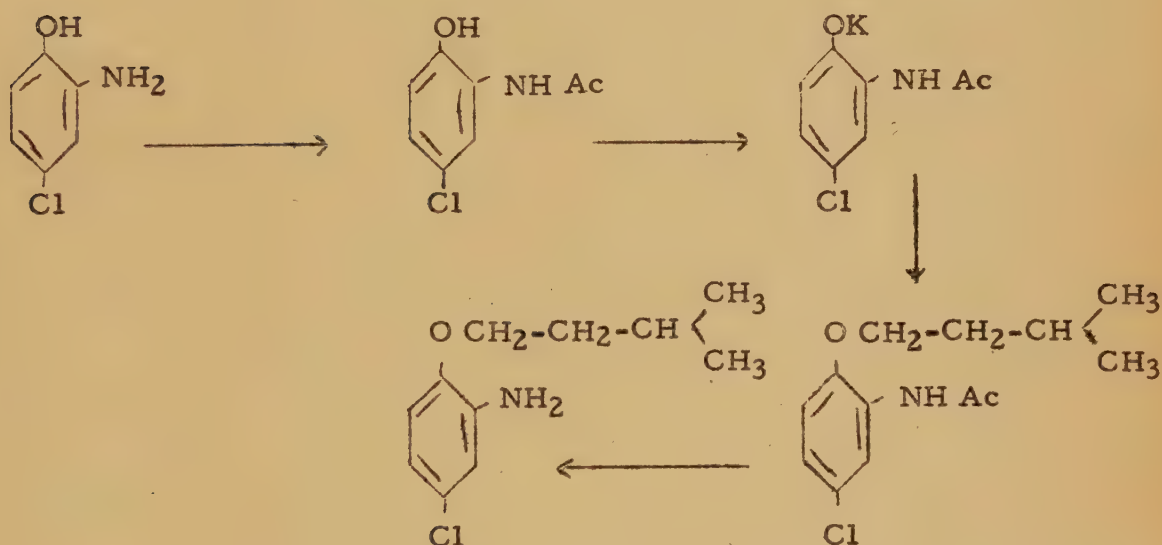
0,15 mole (27,90 g) d'acétamino-2-chloro-4-phénol
0,20 mole (11,20 g) de potasse
400 cc d'alcool éthylique
400 cc d'alcool isobutylique
0,20 mole (50,50 g) d'iodure d'isobutyle

On chasse l'excès de solvant. Le résidu est refluxé avec 100 cc d'acide chlorhydrique dilué (environ 20 %) jusqu'à dissolution complète. On laisse refroidir à la température ambiante. On neutralise la solution avec de la soude diluée (30 % environ) en refroidissant le ballon sous un courant d'eau froide. Extraire au benzène. Laver la solution benzénique 2 fois à la soude diluée

puis plusieurs fois à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage.
Sécher sur la soude en pastilles. Distiller sous pression réduite.
On obtient une huile incolore.

$$E_{20} = 175-176^{\circ} \quad n_D^{24} = 1,551$$

B. Synthèse de l'isoamyloxy-2-chloro-5-aniline



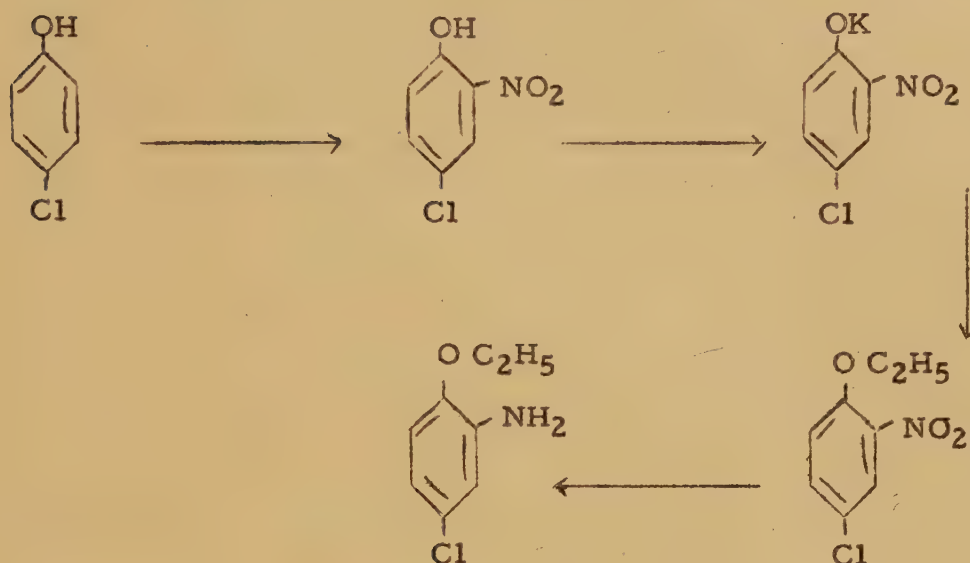
La même technique a été utilisée pour préparer l'isoamyloxy-2-chloro-5-aniline en alcoylant avec le bromure d'isoamyle. Huile incolore.

Isoamyloxy-2-chloro-5-aniline

$$E_{14} = 180-182^{\circ} \quad n_D^{23} = 1,539$$

c- 3ème Méthode : Nitration des phénols halogénés, alcoylation des nitrophénols halogénés résultants puis réduction de ceux-ci

Synthèse de l'amino-2-chloro-4-phénétole



1) Nitro-2-chloro-4-phénol

La nitration par l'acide nitrique concentré se fait en milieu aqueux. Le groupement NO_2 vient se fixer en ortho du groupement hydroxyle.

Dans un ballon de 3 litres contenant un mélange de
 500 g d'acide nitrique concentré
 700 cc d'eau distillée

muni d'un bouchon en caoutchouc surmonté lui-même d'un long tube de verre, introduire par petites fractions

50 g de p-chlorophénol

en agitant énergiquement. Laisser reposer une nuit à la température ambiante. Laver le précipité à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Essorer le précipité, le recristalliser dans l'éthanol 95°C .

Rendement : 49 g. Cristaux jaune clair, F = 87°.

2) Nitro-2-chloro-4-phénétole

On l'obtient en faisant réagir du sulfate neutre d'éthyle sur le nitro-2-chloro-4-phénol préparé ci-dessus dans les conditions de la synthèse de Williamson décrite plus haut (Réf. chapitre II).

3) Amino-2-chloro-4-phénétole

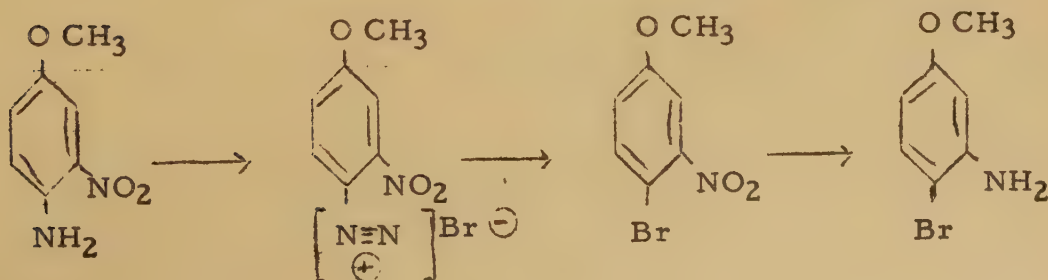
Pour avoir l'amino-2-chloro-4-phénétole, on réduit le nitro-2-chloro-4-phénétole par l'étain en présence d'acide chlorhydrique concentré à chaud. Ensuite on alcalinise le mélange avec une solution diluée de soude avant d'extraire l'amine par entraînement à la vapeur. Le distillat préalablement alcalinisé par une solution diluée de soude est extrait au benzène. Laver la solution benzénique à l'eau jusqu'à neutralité. Sécher sur la soude en pastilles. Rectifier sous vide.

$$E_{20} = 155^{\circ}$$

d- 4ème Méthode : Réactions de Sandmeyer et de Schiemann

I.- Les anilines alcoyloxyées et bromées

A. Synthèse de la bromo-2-méthoxy-5-aniline



L'amine est transformée en sulfate acide de diazonium par action de l'acide nitreux (nitrite de soude + acide sulfurique) en milieu sulfurique. Le sulfate traité suivant la méthode de Sandmeyer par une solution de bromure cuivreux (bromure de Na + sulfate de cuivre) donne le bromure de diazonium correspondant par double décomposition. En portant la solution aqueuse de ce dernier sel à l'ébullition en présence de la poudre de cuivre comme catalyseur (préconisé par GATTERMANN), on fait partir l'azote et obtient le dérivé bromé correspondant. Le groupement NO_2 enfin, est réduit par l'hydrate d'hydrazine en présence du nickel de Raney.

Mode opératoire

1) Bromo-4-nitro-3-anisole (réaction de Sandmeyer)

Dans un tricol de 4 litres muni d'un réfrigérant ascendant (relié lui-même à un absorbeur de gaz), d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome de 500 cc, on introduit un mélange de

1 mole (168,15 g)	de nitro-3-amino-4-anisole
300 cc	d'acide sulfurique concentré
1 litre	d'eau

Agiter énergiquement jusqu'à dissolution complète de la poudre.

On refroidit alors le mélange dans un bain de glace et de sel jusqu'à 0° . A l'aide de l'ampoule à brome on ajoute alors goutte à goutte une solution de :

1,05 mole (72,50 g) de nitrite de soude
200 cc d'eau distillée

en surveillant soigneusement la température intérieure qui doit rester aux environs de 0° à 2°. Ajouter de la glace dans le bain au fur et à mesure qu'elle fond et ralentir l'addition de nitrite si besoin est. Continuer l'agitation en maintenant toujours cette température (0 à 2°) pendant 2 heures. Filtrer la solution limpide obtenue pour éliminer le peu de nitro-3-amino-4-anisole restant. Le filtrat est versé lentement par fractions dans un mélange bouillant de

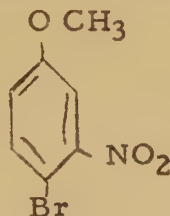
64 g de sulfate de cuivre
156 g de bromure de sodium
20 g de poudre de cuivre
1 litre d'eau distillée.

Après addition, laisser bouillir encore 30 minutes puis refroidir le mélange. Extraire à l'éther. La solution étherée est lavée à la soude diluée (3 %) puis à l'eau jusqu'à neutralité ; enfin, sécher sur du chlorure de calcium anhydre. Chasser l'excès de solvant en prenant les précautions d'usage pour ce solvant. Distiller le résidu sous vide. Le nitro-3-bromo-4-anisole est recueilli à

$$E_{13} = 153-154^{\circ}$$

Rendement : 174 g (soit 75 %). Cristaux jaunâtres. F = 33°
(litt. : 32°, réf. 34)

C₇H₆ O₃ N Br : 232,04



2) Bromo-2-méthoxy-5-aniline

On réduit le bromo-4-nitro-3-anisole par l'hydrate d'hydrazine en présence du nickel de Raney comme catalyseur.

La technique de la réduction a été décrite plus haut. Le composé nitré est dissous dans l'éthanol contenant l'hydrate d'hydrazine. On porte le mélange au doux reflux et y ajoute par petites fractions la quantité suffisante de nickel de Raney.

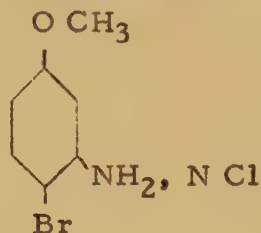
Dans un tricol muni d'un réfrigérant ascendant et d'un agitateur mécanique, on chauffe au Bain-Marie un mélange de :

0,10 mole (23,20 g) de bromo-4-nitro-3-anisole
250 cc d'éthanol 95°
0,25 mole (12,50 g) d'hydrate d'hydrazine 90 %

Verser petit à petit du nickel de Raney W_2 fraîchement préparé. Le dégagement gazeux provoqué par chaque addition fait mousser la solution. Il faut donc régler le chauffage et doser soigneusement la quantité de Ni de Raney ajoutée chaque fois pour éviter un dégagement tumultueux et le débordement du mélange. Quand la réaction est complète la couleur jaune initiale disparaît. On continue à ajouter du Ni de Raney pour décomposer l'excès de réducteur puis on porte le mélange à l'ébullition pour chasser les gaz restants. On filtre à chaud, laisse le mélange refroidir. La solution est versée dans un grand excès d'eau (2 litres) puis extraite au chloroforme. La solution organique est lavée à l'eau, puis séchée sur la soude en pastilles. Chasser l'excès de solvant.

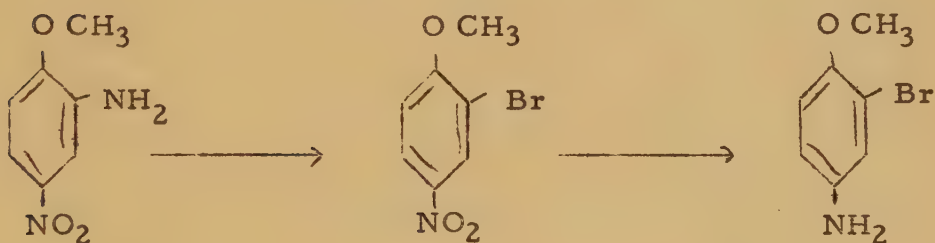
Rectifier sous pression réduite. On obtient une huile incolore.

P = 12 g, soit 60 % de rendement.



Le chlorhydrate correspondant fond à 184° (litt. : 186°, réf. 34) et se présente sous forme de cristaux incolores.

B. Synthèse du bromo-3-méthoxy-4-aniline



1) Bromo-2-nitro-4-anisole

Même mode opératoire avec

1 mole (168 g) de l'amino-2-nitro-4-anisole

On obtient 82,50 g de bromo-2-nitro-4-anisole, soit un rendement de 35,56 %. Recristallisé dans l'éthanol il se présente sous forme de cristaux jaunâtres.

2) Bromo-3-méthoxy-4-aniline

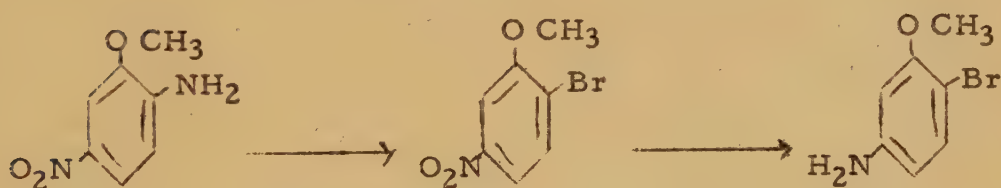
Suivant le même mode opératoire décrit plus haut pour son isomère le nitro-3-bromo-4-anisole, on réduit le bromo-2-nitro-4-anisole par l'hydrazine en présence de nickel de Raney.

Avec

0,10 mole de bromo-2-nitro-4-anisole (23 g)
 200 cc d'éthanol 95°
 12,5 g d'hydrate d'hydrazine
 Q.S. Nickel de Raney

La solution obtenue versée dans un grand excès d'eau donne un précipité. Ce dernier recristallisé dans du benzène donne des cristaux incolores. P = 8,50 g, soit un rendement de 42,5 %.
 F = 63° (litt. 63-64°, BERKENHEIM et ANTIK ⁽⁶⁾ ; PATEL et NARGUND ⁽⁷⁾)

C. Synthèse de la bromo-4-méthoxy-3-aniline



1) Bromo-2-nitro-5-anisole

Même mode opératoire avec :

1 mole (168 g) d'amino-2-nitro-5-anisole

On obtient 64,20 g de bromo-2-nitro-5-anisole, soit un rendement de 27,67 %.

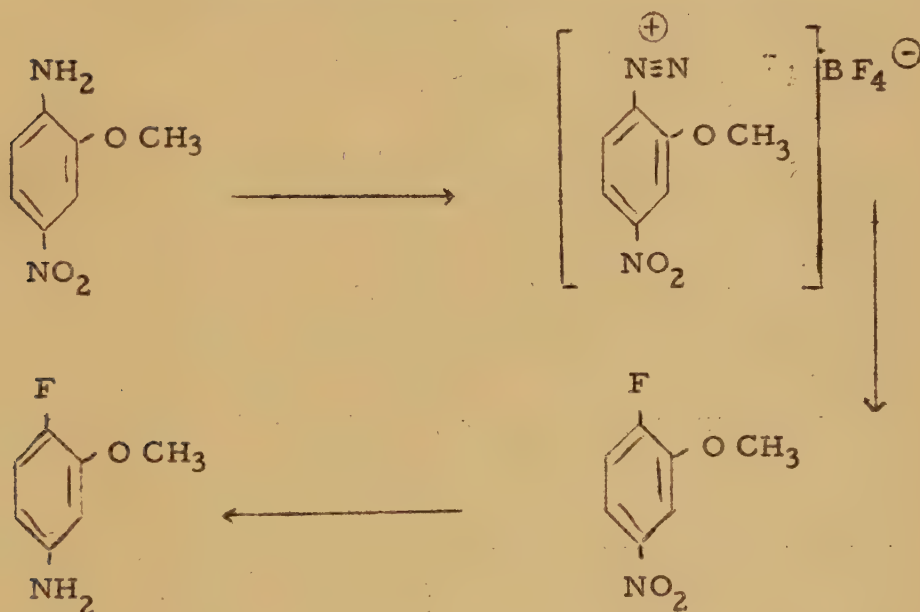
2) Méthoxy-3-bromo-4-aniline

En réduisant 0,10 mole du dérivé nitré ainsi obtenu par l'hydrate d'hydrazine et le nickel de Raney, on obtient 16 g de méthoxy-3-bromo-4-aniline, soit un rendement de 80 %.

Cette aniline substituée, précipite comme son isomère décrit plus haut (bromo-3-méthoxy-4-aniline) dès que la solution est versée dans un grand excès d'eau. Recristallisée dans l'éthanol elle donne des cristaux grisâtres. $F = 93^\circ$ (litt. $90^\circ 5$ réf. 61).

II.- Les anilines alcoyloxyliées fluorées

A. Synthèse de la méthoxy-3-fluoro-4-aniline



Elle consiste à préparer le fluoborate d'aryle diazonium qu'on peut obtenir par deux méthodes classiques :

1- double décomposition entre le chlorhydrate de diazonium et le fluoborate de Na ;

2- diazotation en présence de l'ion fluoborate. L'acide BF_4H étant le seul acide, agit à la fois comme acide et comme source d'ion fluoborate.

Nous avons préféré la deuxième pour ses avantages sur la première.

- Les réactions secondaires telles que la formation de phénol sont réduites au minimum ;

- Le contrôle de la température est moins rigoureux. Aussi théoriquement la température peut-elle s'élever jusqu'à 20° sans causer de dommages ;

- Le sel de diazonium précipite au fur et à mesure de sa formation mais une agitation énergique est par conséquent indispensable.

Le fluoborate ainsi préparé est décomposé suivant la méthode de Schiemann. Le fluoro-2-nitro-5-anisole obtenu est réduit par l'hydrate d'hydrazine en présence de nickel de Raney.

Mode opératoire

1) Diazotation : Dans un tricol de deux litres muni d'un agitateur mécanique, d'un tube de dégagement (relié lui-même à un absorbeur) et d'un grand thermomètre, on introduit :

1,50 mole (252,23 g) d'amino-2-nitro-5-anisole
3,75 mole (329,36 g) d'acide fluoborique

Faire dissoudre par agitation. Refroidir la solution à 0° dans un bain de glace et de sel en l'agitant énergiquement. Ajouter alors goutte à goutte, en maintenant une agitation énergique, une solution de :

1,5 mole (103,50 g) de nitrite de sodium
155 cc (1,5 fois le poids de nitrite) d'eau

Surveiller le débit de l'écoulement et le mélange réfrigérant de

façon à maintenir la température aux environs de 0° à 5°.

Après addition, on continue l'agitation encore 30 minutes. Essorer le précipité. Laver 2 fois à l'eau glacée, une fois au méthanol glacé et plusieurs fois à l'éther. Sécher la poudre une nuit, en l'étalant en couches minces sur du papier filtre et l'exposant à un courant d'air. On obtient 233,7 g de fluoborate de diazonium, soit un rendement de 58,4 %.

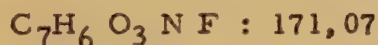
2) Décomposition du fluoborate : Nous savons que les fluoborates contenant des groupements nitrés peuvent se décomposer violemment au chauffage. Aussi décomposons-nous chaque fois environ 20 g du produit mélangé soigneusement avec 60 g de sulfate de baryum. Le chauffage doit être intermittent et effectué avec précautions : avec une flamme éclairante on chauffe un point près de la surface de la poudre jusqu'à ce que la réaction soit déclanchée. On arrête alors le chauffage et laisse la réaction continuer toute seule. Ne réchauffer que lorsqu'elle s'arrête mais en prenant un autre point afin d'éviter de calciner le produit organique formé. Lorsque la décomposition paraît terminée, chauffer doucement toute la masse pour décomposer le reste.

Le dérivé fluoré recueilli dans le récepteur est reversé dans le ballon de décomposition et extrait à l'éther. La solution organique est lavée à la soude diluée (3 %) puis à l'eau jusqu'à neutralité, enfin séchée sur du sulfate de magnésie anhydre.

Chasser le solvant et distiller le résidu sous vide. Le fluoro-2-nitro-5-anisole est recueilli à

$$E_{14} = 131^{\circ} \quad P = 14 \text{ g soit un rendement de } 5,4 \text{ \%}.$$

Recristallisé dans l'éthanol il se présente sous forme de cristaux incolores. $F = 97^{\circ}$.



Calc. %	C 49,16	H 3,54
Tr. %	C 49,07	H 3,77

3) Réduction du fluoro-2-nitro-5-anisole

Nous réduisons nos dérivés fluoro-nitrés suivant la même technique appliquée aux composés bromés décrits plus haut. On fait réagir :

0,08 mole de fluoro-2-nitro-5-anisole
 0,24 mole d'hydrate d'hydrazine
 130 cc d'éthanol 95°
 Q.S. nickel de Raney

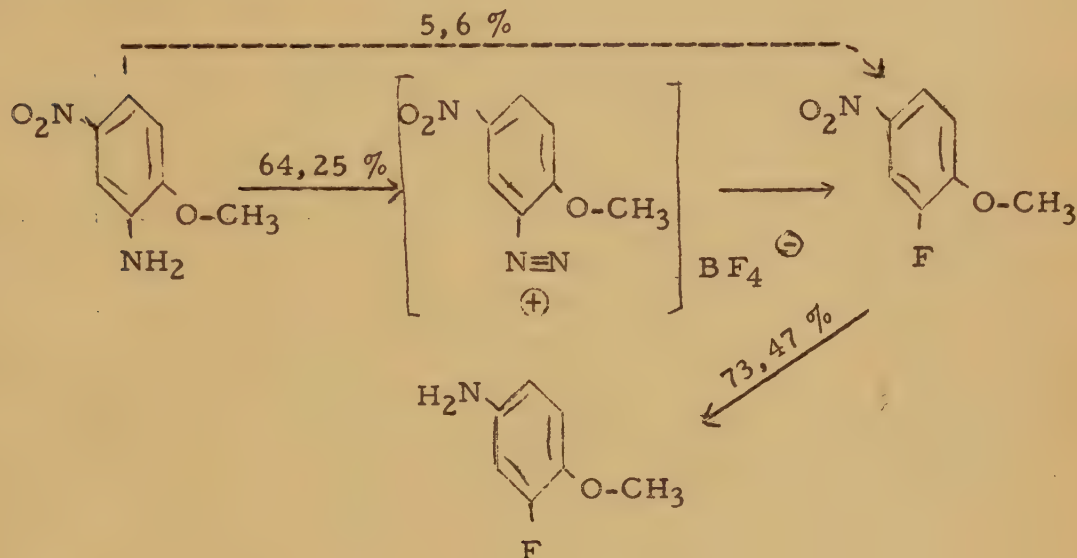
La solution alcoolique résultante est versée dans l'eau ; on n'obtient pas de précipité ni de dépôt. Elle est entièrement miscible dans l'eau. On chasse l'éthanol et l'eau au bain-Marie sous pression réduite. Le résidu distillé sous vide donne une huile incolore qui se colore assez rapidement.

$$E_{12} = 135^{\circ} \quad n_D^{23,5} = 1,573$$

On recueille 7 g d'huile incolore, soit un rendement de 62 % pour la réduction.

B. Synthèse de la fluoro-3-méthoxy-4-aniline

Cette amine est préparée exactement comme son isomère décrit ci-dessus.



1) Diazotation

En partant des mêmes quantités

1,5 mole (252,23 g) d' amino-2-nitro-4-anisole
 3,75 moles (329,36 g) d'acide fluoborique
 et 1,5 mole (103,50 g) de nitrite de Na
 155 cc (1,5 fois le poids du nitrite) d'eau

on arrive à : 257 g de fluoborate de diazonium. Rendement 64,25%.

2) Décomposition

On a observé la même chute de rendement que pour son isomère décrit ci-dessus. La décomposition donne un rendement faible. En décomposant la totalité du sel précédemment obtenu, on a recueilli seulement 14,50 g de fluoro-2-nitro-4-anisole. Rendement : 5,6 %. Recristallisé dans l'éthanol il donne

des cristaux incolores. $F = 105^\circ$ (litt. : $104-106^\circ$ ⁽³¹⁾ et $104^\circ 5$ ⁽³²⁾),

$C_7H_6O_3NF : 171,07$

Calc. %	C 49,16	H 3,54
Tr. %	C 49,17	H 3,61

3) Réduction du fluoro-2-nitro-4-anisole

La réduction du fluoro-2-nitro-4-anisole à l'hydrate d'hydrazine en présence de nickel de Raney a donné un bon rendement avec :

13,6 g de fluoro-2-nitro-4-anisole
 100 cc d'éthanol 95°
 22 cc d'hydrate d'hydrazine (la quantité de réducteur a été augmentée à cause du Ni de Raney qui a perdu partiellement son activité)
 Q.S. nickel de Raney

on a obtenu 8,30 g d'une huile jaunâtre se cristallisant instantanément à la température du laboratoire (environ 10°), soit un rendement de 73,4 %.

Le produit recristallisé dans l'éthanol donne des cristaux incolores. $F = 82^\circ$ (litt. : 83° ⁽⁵⁹⁾ ; 82° ⁽³²⁾). Son dérivé N-acétylé fond à 111° (litt. : $112-112^\circ 5$ ⁽⁵⁹⁾).

CHAPITRE IV

I) SYNTHESE DES THIOCARBANILIDES HALOGENES ET ALCOYLOXYLES

La synthèse des thiocarbanilides symétriques est déjà décrite au chapitre I. La méthode de préparation des dissymétriques est également classique : elle consiste à condenser les isothiocyanates d'aryle avec une arylamine primaire.

Mode opératoire général

0,10 mole d'isothiocyanate de phényle substitué
0,10 mole d'arylamine

Les deux composants sont dissous séparément dans le minimum d'éthanol (ou de méthanol) vers 50-60° (s'ils sont liquides, l'addition d'alcool sera inutile). Les deux solutions sont versées l'une dans l'autre. En général le thiocarbanilide cristallise après quelques secondes de contact et le mélange se prend en masse. Toutefois, dans certains cas, en particulier lorsque les substituants en ortho sont encombrants, la condensation peut demander un temps plus ou moins long allant de quelques minutes à plusieurs heures. Il faut parfois refroidir brusquement le mélange et frotter les parois du vase ou bien refroidir puis réchauffer doucement le mélange pour faire précipiter la thiourée.

La purification se fait par recristallisation dans l'éthanol (ou le méthanol). Pour les composés peu solubles dans ces solvants, nous avons employé soit le nitrobenzène, soit le diméthylformamide, soit un mélange de ce dernier avec l'éthanol.

I.- Thiocarbanilides fluoro-alcoylcyclés

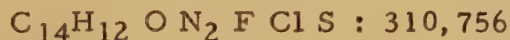
1) Fluoro-4-méthoxy-2'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 178°

Solvant : mélange de méthanol et de diméthylformamide. (Ce thiocarbanilide est très peu soluble dans le méthanol et l'éthanol même bouillant)

Rendement : 92 %

La condensation se fait à froid. Il suffit de mélanger les deux composants et laisser le mélange une nuit au repos à la température ambiante.



Calc. %	C 54,10	H 3,89
Tr. %	C 54,2	H 3,88

2) Fluoro-4-chloro-3'-méthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 159°

Solvant : éthanol

Rendement : 90 %



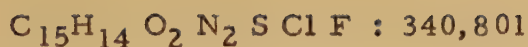
Calc. %	C 54,10	H 3,89
Tr. %	C 54,12	H 4

3) Fluoro-4-diméthoxy-2',4'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 183°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'éthanol 95°

Rendement : 95 %



Calc. %	C 52,86	H 4,14
Tr. %	C 53	H 4,08

4) Fluoro-4-chloro-2'-éthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux blancs F = 140°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 42 %



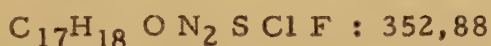
Calc. %	C 55,46	H 4,34
Tr. %	C 55,42	H 4,32

5) Fluoro-4-isobutyloxy-2'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 140°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 95 %



Calc. %	C 57,75	H 5,14
Tr. %	C 58	H 5,18

6) Fluoro-4-chloro-2'-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux blancs F = 141°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 94,4 %



Calc. %	C 58,92	H 5,49
Tr. %	C 59	H 5,45

7) Fluoro-4-bromo-2'-méthoxy-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 143°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 42 %



Calc. %	C 47,33	H 3,41
Tr. %	C 47,03	H 3,46

8) Fluoro-4-bromo-3'-méthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 135°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 90 %



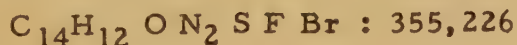
Calc. %	C 47,33	H 3,41
Tr. %	C 47,35	H 3,45

9) Fluoro-4-méthoxy-3'-bromo-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 135°

Solvant : méthanol

Rendement : 92 %



Calc. %	C 47,33	H 3,41
Tr. %	C 47,37	H 3,31

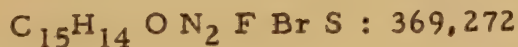
10) Fluoro-4-méthoxy-2'-bromo-4'-méthyl-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 154°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'éthanol 95°

Rendement : 52,5 %

La réaction se fait à froid. Une nuit de repos à la température du laboratoire suffit pour que le mélange se prenne en masse.



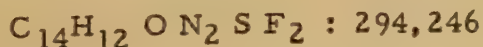
Calc. %	C 48,79	H 3,82
Tr. %	C 48,81	H 3,78

11) Méthoxy-3-difluoro-4,4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 137°

Solvant = éthanol 95°

Rendement : 90 %



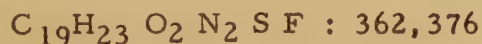
Calc. %	C 57,14	H 4,11
Tr. %	C 57,5	H 4,11

12) Méthoxy-3-fluoro-4-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 113°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 20 %



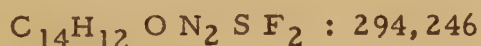
Calc. %	C 62,98	H 6,40
Tr. %	C 62,64	H 6,29

13) Difluoro-3,4'-méthoxy-4-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 160°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 89 %



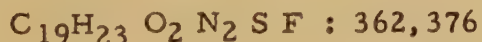
Calc. %	C 57,14	H 4,11
Tr. %	C 57,02	H 4,34

14) Fluoro-3-méthoxy-4-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 126°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 85 %



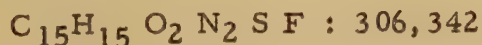
Calc. %	C 62,98	H 6,40
Tr. %	C 63	H 6,35

15) Fluoro-3-diméthoxy-4,4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 183°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'éthanol 95°

Rendement : 93 %



Calc. %	C 58,80	H 4,94
Tr. %	C 59,18	H 5

16) Fluoro-3-méthoxy-4-éthoxy-2'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 136-137°

Solvant : méthanol

Rendement : 90 %



Calc. %	C 59,99	H 5,36
---------	---------	--------

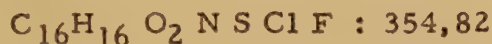
Tr. %	C 60	H 5,38
-------	------	--------

17) Fluoro-3-diméthoxy-4,2'-chloro-4'-méthyl-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 154°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 85 %



Calc. %	C 54,16	H 4,54
---------	---------	--------

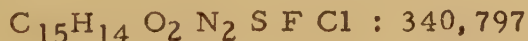
Tr. %	C 54,18	H 4,58
-------	---------	--------

18) Fluoro-3-diméthoxy-4,2'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 151°

Solvant : méthanol

Rendement : 90 %



Calc. %	C 52,86	H 4,14
---------	---------	--------

Tr. %	C 52,49	H 4,20
-------	---------	--------

II.- Thiocarbanilides chloro-alcoyloxylés

1) Diméthoxy-2,4'-chloro-5-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 177°

Solvant de recristallisation : éthanol 95°

Rendement : 70 %



Calc. %	C 55,80	H 4,67
---------	---------	--------

Tr. %	C 55,93	H 4,56
-------	---------	--------

2) Triméthoxy-2, 2', 5'-chloro-5-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 126°

Solvant de recristallisation : éthanol 95°

Rendement : 65 %

$C_{16}H_{17}O_3N_2SCl$: 352,843

Calc. %	C 54,46	H 4,85
Tr. %	C 54,22	H 5,00

3) N,N'-bis (méthoxy-2-chloro-5-phényle) thiourée

Dans la préparation de ce thiocarbanilide, quelques détails techniques méritent d'être mentionnés. Nous avons ajouté le diméthylformamide pour favoriser la dissolution de l'amine, ce qui permet de travailler en milieu concentré et homogène. Un grand excès de sulfure de carbone qu'on ajoute par fractions au cours de la réaction, un reflux prolongé, la présence de potasse comme catalyseur, améliorent le rendement. Dissoudre :

315,16 g (2 moles) d'amino-2-chloro-4-anisole

dans un mélange de

720 cc d'éthanol 95°

144 cc de diméthylformamide

en tiédissant légèrement le mélange, si besoin est. Refroidir et ajouter

76 g de sulfure de carbone

Porter au doux reflux pendant 6 heures. Le précipité obtenu est un mélange de cristaux incolores fondant à 84° (amine de départ) et de fines paillettes blanches fondant à 190°. Remettre le précipité dans l'eau mère. Ajouter :

144 cc de diméthylformamide

76 g de sulfure de carbone

Refluxer encore 3 heures. On obtient 64 g de précipité (F = 190°). Dans l'eau mère on dissout : 20 pastilles (environ) de KOH caustique et la réchauffe au bain-Marie un quart d'heure. Laisser refroidir une nuit dans un bain d'eau froide ; on recueille 21,60 g de nouveau précipité.

Ajouter de nouveau

76 g de sulfure de carbone

Porter au bain-Marie encore 8 heures. On obtient une nouvelle

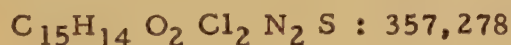
quantité de précipité : 61 g. Le rendement est donc :
 17,9 % sans catalyseur et après 9 heures de reflux
 41 % avec KOH et après 17 heures.

Lorsque la durée du reflux est insuffisante on retrouve souvent l'amine de départ. Il faut dans ce cas ajouter du sulfure de carbone et refluxer de nouveau.

Cristaux en paillettes blanches fondant à 190°

Solvant de recristallisation : nitrobenzène ou diméthylformamide

Rendement 41 %



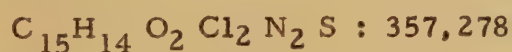
Calc. %	C 50,45	H 3,95
Tr. %	C 50,54	H 3,82

4) Diméthoxy-2,4'-dichloro-5,3'-thiocarbanilide

Cristaux incolores fondant à 157°

Solvant de recristallisation : éthanol 95°

Rendement : 92 %



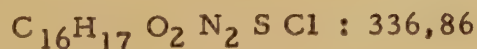
Calc. %	C 50,45	H 3,95
Tr. %	C 50,28	H 3,91

5) Méthoxy-2-chloro-5-éthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux : aiguilles incolores fondant à 185°

Solvant : mélange de méthanol et de diméthylformamide

Rendement : 75 %



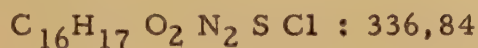
Calc. %	C 57,02	H 5,08
Tr. %	C 57,08	H 5,10

6) Méthoxy-2-chloro-5-éthoxy-2'-thiocarbanilide

Cristaux incolores fondant à 148°

Solvant de recristallisation : éthanol 95°

Rendement : 60 %



Calc. %	C 57,05	H 5,08
Tr. %	C 57,81	H 5,27

7) Méthoxy-2-chloro-5-butoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 150°

Solvant : méthanol

Rendement : 49,5 %



Calc. %	C 59,25	H 5,80
Tr. %	C 59,44	H 5,82

8) Méthoxy-2-chloro-5-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 134°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 32 %



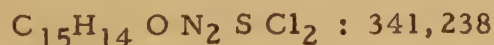
Calc. %	C 60,21	H 6,12
Tr. %	C 60,47	H 6,11

9) Méthoxy-2-dichloro-5,3'-méthyl-2'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 164° peu solubles dans l'éthanol 95°
même à l'ébullition

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'éthanol 95°

Rendement : 70 %



Calc. %	C 52,80	H 4,14
Tr. %	C 52,87	H 4,15

10) Méthoxy-2-dichloro-5,4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 167°

Solvant : ce thiocarbanilide peu soluble dans l'éthanol même

bouillant est recristallisé dans un mélange d'éthanol
et de diméthylformamide

Rendement : 50 %



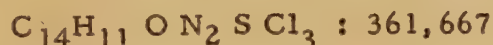
Calc. %	C 51,36	H 3,70
Tr. %	C 51,35	H 3,71

11) Méthoxy-2-trichloro-5,2',5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 173°

Solvant de recristallisation : diméthylformamide

Rendement : 68 %



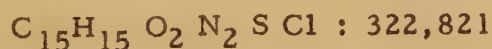
Calc. %	C 46,49	H 3,06
Tr. %	C 46,28	H 3,05

12) Chloro-3-diméthoxy-4,4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 182°

Solvant de recristallisation : diméthylformamide + éthanol 95°

Rendement : 90 %



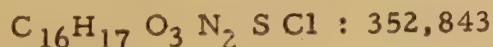
Calc. %	C 55,80	H 4,67
Tr. %	C 55,35	H 4,66

13) Triméthoxy-4,2',5'-chloro-3-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 115°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 90 %



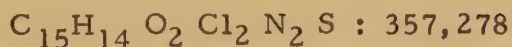
Calc. %	C 54,46	H 4,85
Tr. %	C 54,72	H 4,87

14) N,N' bis (chloro-3-méthoxy-4-phényle) thiourée

Aiguilles incolores F = 193-194°

Solvant de recristallisation : diméthylformamide puis lavage
à l'éthanol froid

Rendement presque théorique



Calc. %	C 50,45	H 3,95
Tr. %	C 50,43	H 3,93

15) Chloro-3-méthoxy-4-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 113°

Solvant : méthanol

Rendement : 97,5 %



Calc. %	C 60,21	H 6,12
Tr. %	C 60,83	H 5,91

16) Chloro-3-méthoxy-4-butyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 107°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 95 %



Calc. %	C 59,25	H 5,80
Tr. %	C 59,71	H 6,00

17) Méthoxy-4-dichloro-3,4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 161°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 85 %



Calc. %	C 51,36	H 3,70
Tr. %	C 51,35	H 3,55

18) Méthoxy-4-dichloro-3,3'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 138°

Solvant : éthanol 95°

Rendement presque théorique



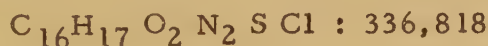
Calc. %	C 51,36	H 3,70
Tr. %	C 51,23	H 3,71

19) Diméthoxy-2,4'-chloro-4-méthyl-5-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 157°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 69 %



Calc. %	C 58,80	H 4,94
Tr. %	C 58,20	H 5,03

20) Triméthoxy-2,2',5'-chloro-4-méthyl-5-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 138°

Solvant : éthanol

Rendement : 55 %



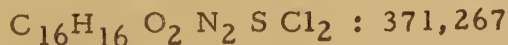
Calc. %	C 55,65	H 5,22
Tr. %	C 55,01	H 5,00

21) Diméthoxy-2,2'-dichloro-4,5'-méthyl-5-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 178°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'alcool éthylique
95°

Rendement : 81 %



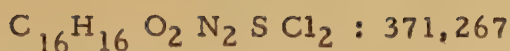
Calc. %	C 51,76	H 4,35
Tr. %	C 51,98	H 4,11

22) Diméthoxy-2,4'-dichloro-4,3'-méthyl-5-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 173°

Solvant : diméthylformamide + éthanol 95°

Rendement presque théorique



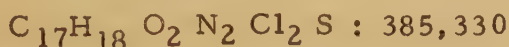
Calc. %	C 51,76	H 4,35
Tr. %	C 51,95	H 4,54

23) N,N' bis (méthoxy-2-chloro-4-méthyl-5-phényle) thiourée

Cristaux incolores F = 163°

Solvant : diméthylformamide + éthanol 95°

Rendement : 41,5 %



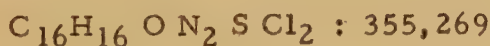
Calc. %	C 52,98	H 4,71
Tr. %	C 52,57	H 4,77

24) Méthoxy-2-dichloro-4,3'-diméthyl-5,2'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 151°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 95 %



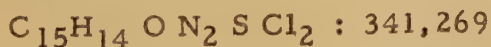
Calc. %	C 54,09	H 5,54
Tr. %	C 54,02	H 4,35

25) Méthoxy-2-dichloro-4,4'-méthyl-5-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 150°

Solvant : méthanol

Rendement : 90 %



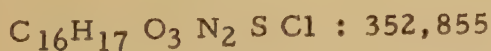
Calc. %	C 52,79	H 4,14
Tr. %	C 52,70	H 4,04

26) Triméthoxy-2,4,4'-chloro-5-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 190°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'alcool éthylique 95°

Rendement presque théorique



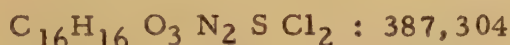
Calc. %	C 54,47	H 4,85
Tr. %	C 54,44	H 4,82

27) Triméthoxy-2,4,2'-dichloro-5,5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 211°

Solvant : éthanol 95° + diméthylformamide

Rendement : 65 %



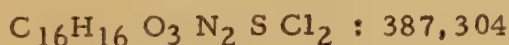
Calc. %	C 49,61	H 4,167
Tr. %	C 49,52	H 4,07

28) Triméthoxy-2,4,4'-dichloro-5,3'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 179°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 90 %



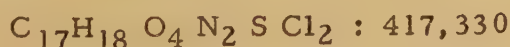
Calc. %	C 49,61	H 4,16
Tr. %	C 49,43	H 4,05

29) N,N' di (diméthoxy-2,4-chloro-5-phényle) thiourée

Cristaux incolores

Solvants de recristallisation : nitrobenzène ou diméthyl-
formamide puis lavage du précipité à l'alcool
éthylque 95° glacé

Rendement : 80 %



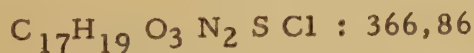
Calc. %	C 48,92	H 4,347
Tr. %	C 49	H 4,35

30) Diméthoxy-2,4-chloro-5-éthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 133°

Solvant : méthanol

Rendement : 12 %



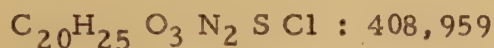
Calc. %	C 55,63	H 5,22
Tr. %	C 55,45	H 5,27

31) Diméthoxy-2,4-chloro-5-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 189°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 44 %



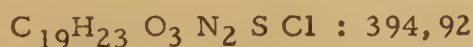
Calc. %	C 58,73	H 6,16
Tr. %	C 58,91	H 6,25

32) Diméthoxy-2,4-chloro-5-n.butoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 166°

Solvant : diméthylformamide + éthanol 95°

Rendement : 61 %



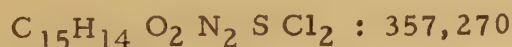
Calc. %	C 57,78	H 5,87
Tr. %	C 58	H 5,98

33) Diméthoxy-2,4-dichloro-5,4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 211°

Solvant : diméthylformamide + éthanol 95°

Rendement : 32 %



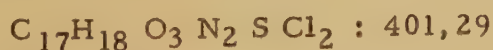
Calc. %	C 50,45	H 3,95
Tr. %	C 50,34	H 4,01

34) Ethoxy-4-dichloro-2,5'-diméthoxy-2',4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 166°

Solvant : éthanol 95°

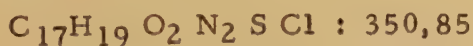
Rendement : 42,5 %



Calc. %	C 50,89	H 5,02
Tr. %	C 50,80	H 5,05

35) Diéthoxy-4,4'-chloro-2-thiocarbanilide

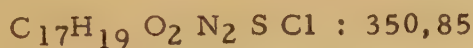
Cristaux incolores $F = 132^{\circ}$
 Solvant : alcool éthylique à 70°C
 Rendement : 87,5 %



Calc. %	C 58,17	H 5,46
Tr. %	H 58,32	H 5,36

36) Diéthoxy-4,2'-chloro-2-thiocarbanilide

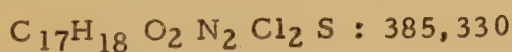
Cristaux incolores $F = 138^{\circ}$
 Solvant : alcool éthylique à 70°C
 Rendement : 25 %



Calc. %	C 58,17	H 5,46
Tr. %	C 57,96	H 5,50

37) N,N'-di(éthoxy-4-chloro-2-phényle) thiourée

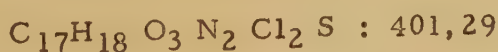
Cristaux incolores $F = 164^{\circ}$
 Solvant : éthanol à 80°C
 Rendement : 45 %



Calc. %	C 52,98	H 4,70
Tr. %	C 53	H 4,64

38) Ethoxy-2-dichloro-5,5'-diméthoxy-2',4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores $F = 181^{\circ}$
 Solvant : éthanol 95°C
 Rendement : 30 %

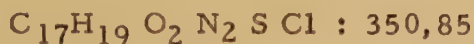


Calc. %	C 50,89	H 5,02
Tr. %	C 50,87	H 4,94

39) Diéthoxy-2,4'-chloro-5-thiocarbanilide

Cristaux incolores $F = 185^{\circ}$

Solvant : diméthylformamide puis lavage du précipité à l'éthanol
Rendement : 69 %



Calc. %	C 58,17	H 5,46
Tr. %	C 58,27	H 5,42

40) Isobutyloxy-2-chloro-5-éthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 161°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 67,5 %



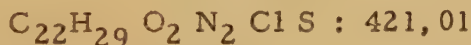
Calc. %	C 60,21	H 6,12
Tr. %	C 59,95	H 6,02

41) Isobutyloxy-2-chloro-5-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Paillettes blanches F = 145°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 66,6 %



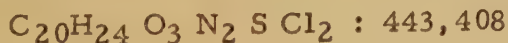
Calc. %	C 62,76	H 6,94
Tr. %	C 62,69	H 6,91

42) Isoamyloxy-4-dichloro-2,5'-diméthoxy-2',4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 175°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 87 %



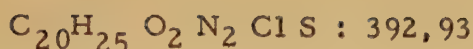
Calc. %	C 54,16	H 5,45
Tr. %	C 53,90	H 5,44

43) Chloro-2-isoamyloxy-4-éthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 121°

Solvant : méthanol

Rendement : 57,5 %



Calc. %	C 61,12	H 6,41
Tr. %	C 61,35	H 6,32

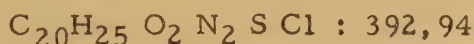
44) Chloro-2-isoamyloxy-4-éthoxy-2'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 138°

Solvant : éthanol 95°

Catalyseur employé dans la réaction : KOH en pastilles

Rendement : 37,5 %



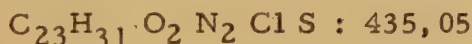
Calc. %	C 61,12	H 6,41
Tr. %	C 61,10	H 6,39

45) Chloro-2-di-isoamyloxy-4,4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 111°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 81,4 %



Calc. %	C 63,50	H 7,18
Tr. %	C 63,72	H 7,16

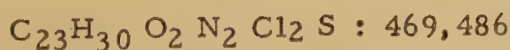
46) N,N'-di (chloro-2-isoamyloxy-4-phényle) thiourée

- chloro-2-isoamyloxy-4-aniline	0,015 mole
- sulfure de carbone	11,40 cc
- soude caustique en pastilles	1 pastille

Chauffer au bain-Marie vers 40° pendant 2 heures. Ajouter de l'eau goutte à goutte jusqu'à l'apparition de trouble blanchâtre puis de l'éthanol 95° goutte à goutte pour clarifier la solution. Refroidir le récipient et frotter ses parois avec un agitateur en verre. On obtient un précipité abondant. Après recristallisation dans l'éthanol 95° ce précipité donne de longues aiguilles blanches.

Rendement : 83 %

Fusion : 130-131°

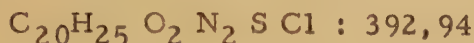


Calc. %	C 58,83	H 6,44
Tr. %	C 58,90	H 6,46

47) Isoamyloxy-2-chloro-5-éthoxy-4'-thiocarbanilideCristaux incolores $F = 190^{\circ}$

Solvant : méthanol

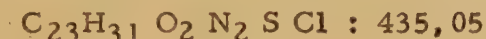
Rendement : 15,4 %



Calc. %	C 61,12	H 6,41
Tr. %	C 61,10	H 6,29

48) Isoamyloxy-2-chloro-5-isoamyloxy-4'-thiocarbanilideCristaux incolores $F = 144^{\circ}$ Solvant : éthanol 95°

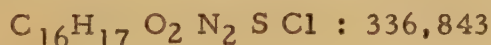
Rendement : 15 %



Calc. %	C 63,5	H 7,18
Tr. %	C 63,83	H 6,99

49) Chloro-3-diméthoxy-4,2'-méthyl-5-thiocarbanilideCristaux incolores $F = 132^{\circ}$ Solvant : éthanol 95°

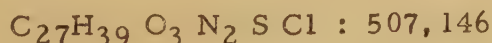
Rendement presque théorique



Calc. %	C 57,04	H 5,08
Tr. %	C 57,09	H 5,12

50) Dodécyloxy-4-diméthoxy-2',4'-chloro-5'-thiocarbanilideCristaux incolores $F = 111^{\circ}$ Solvant : éthanol 95°

Rendement : 78 %

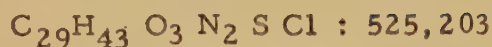


Calc. %	C 63,94	H 7,75
Tr. %	C 63,96	H 7,79

51) Tétradécyloxy-4-diméthoxy-2',4'-chloro-5'-thiocarbanilideCristaux incolores $F = 104^{\circ}$

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 93 %



Calc. %	C 65,08	H 8,10
---------	---------	--------

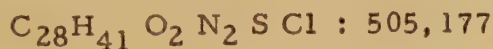
Tr. %	C 65,04	H 8,07
-------	---------	--------

52) Tétradécyloxy-4-méthoxy-2'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 109°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 90 %



Calc. %	C 66,57	H 8,18
---------	---------	--------

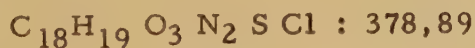
Tr. %	C 66,37	H 8,12
-------	---------	--------

53) Allyloxy-4-diméthoxy-2',4'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux en forme de paillettes blanches F = 155°

Solvant : méthanol

Rendement : 39,5 %



Calc. %	C 57,05	H 5,05
---------	---------	--------

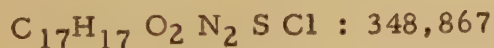
Tr. %	C 57,21	H 5,05
-------	---------	--------

54) Allyloxy-4-méthoxy-2'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 160°

Solvant : méthanol

Rendement : 68 %



Calc. %	C 58,52	H 4,91
---------	---------	--------

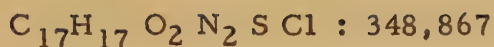
Tr. %	C 58,51	H 5,01
-------	---------	--------

55) Allyloxy-4-chloro-3'-méthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 134°

Solvant : éthanol 95°

Rendement presque théorique



Calc. %	C 58,52	H 4,91
Tr. %	C 58,38	H 4,87

56) Benzyloxy-4-diméthoxy-2',4'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux brunâtres fondant à 159°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'éthanol 95°

Rendement : 64 %



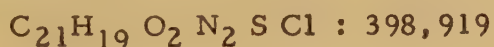
Calc. %	C 61,59	H 4,93
Tr. %	C 61,23	H 5,00

57) Benzyloxy-4-méthoxy-2'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux jaune-brunâtres fondant à 176°

Solvant : diméthylformamide puis lavage du précipité à l'éthanol glacé (ce thiocarbanilide est très peu soluble dans l'éthanol même à l'ébullition)

Rendement : 70 %



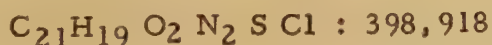
Calc. %	C 63,22	H 4,80
Tr. %	C 63,29	H 4,83

58) Benzyloxy-4-chloro-3'-méthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 159°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'éthanol 95°

Rendement presque théorique



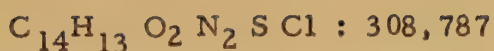
Calc. %	C 63,22	H 4,80
Tr. %	C 63	H 4,75

59) Hydroxy-4-chloro-3'-méthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 186°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 79,2 %



Calc. %	C 54,45	H 4,24
Tr. %	C 54,36	H 4,29

60) Hydroxy-3-chloro-3'-méthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 185°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 90 %



Calc. %	C 54,45	H 4,24
Tr. %	C 54,36	H 4,19

+ +

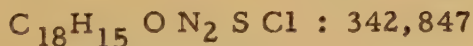
+

N (α naphtyl) N' (chloro-3'-méthoxy-4'-phényle) thiourée

Cristaux incolores F = 173°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'éthanol 95°

Rendement presque théorique



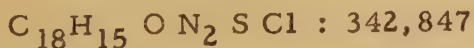
Calc. %	C 63,05	H 4,41
Tr. %	C 62,8	H 4,44

N (β naphtyl) N' (chloro-3'-méthoxy-4'-phényle) thiourée

Cristaux incolores F = 160°

Solvant : méthanol

Rendement presque théorique



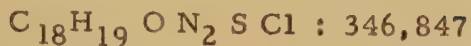
Calc. %	C 63,05	H 4,41
Tr. %	C 62,07	H 4,46

N (tétrahydro-5,6,7,8-naphtyl-1) N' (chloro-3'-méthoxy-4'-phényle) thiourée

Cristaux incolores F = 162°

Solvant : méthanol

Rendement presque théorique



Calc. %	C 63,34	H 6,52
Tr. %	C 63,27	H 6,54

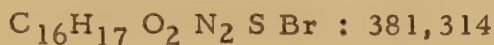
III.- Thiocarbanilides bromo-alcoyloxylés

1) Bromo-2-méthoxy-5-éthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 163°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 90 %



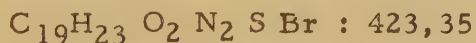
Calc. %	C 50,40	H 4,50
Tr. %	C 50,43	H 4,57

2) Bromo-2-méthoxy-5-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 127°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 56 %



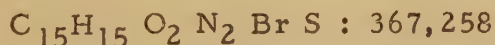
Calc. %	C 53,90	H 5,47
Tr. %	C 54	H 5,51

3) Bromo-3-diméthoxy-4,4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 180°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'alcool éthylique 95°

Rendement : 82,5 %



Calc. %	C 49,07	H 4,12
Tr. %	C 49	H 4,17

4) Bromo-3-diméthoxy-4,2'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 156°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 95 %



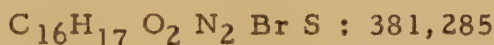
Calc. %	C 44,84	H 3,51
Tr. %	C 44,74	H 3,50

5) Bromo-3-méthoxy-4-éthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 142°

Solvant : méthanol

Rendement : 92 %



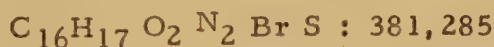
Calc. %	C 50,40	H 4,50
Tr. %	C 49,89	H 4,47

6) Bromo-3-méthoxy-4-éthoxy-2'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 144°

Solvant : méthanol

Rendement : 66 %



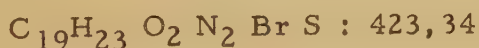
Calc. %	C 50,40	H 4,50
Tr. %	C 49,94	H 4,43

7) Bromo-3-méthoxy-4-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 114°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 95 %

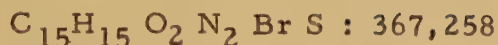


Calc. %	C 53,91	H 5,48
Tr. %	C 53,84	H 5,38

8) Diméthoxy-3,4'-bromo-4-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 140°

Solvant : méthanol
Rendement : 78,5 %



Calc. %	C 49,07	H 4,12
Tr. %	C 48,94	H 4,10

9) Diméthoxy-3,2'-bromo-4-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 164°

Solvant de recristallisation : mélange d'alcool éthylique et diméthylformamide

Rendement : 90 %



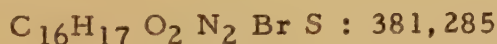
Calc. %	C 44,84	H 3,51
Tr. %	C 44,89	H 3,55

10) Méthoxy-3-bromo-4-éthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 142°

Solvant : méthanol

Rendement : 90 %



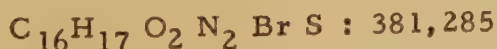
Calc. %	C 50,40	H 4,50
Tr. %	C 50,81	H 4,44

11) Méthoxy-3-bromo-4-éthoxy-2'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 141°

Solvant : méthanol

Rendement : 85 %



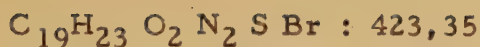
Calc. %	C 50,40	H 4,50
Tr. %	C 50,09	H 4,54

12) Méthoxy-3-bromo-4-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 134°

Solvant : méthanol

Rendement 95 %



Calc. %	C 53,90	H 5,47
Tr. %	C 53,82	H 5,49

13) Diméthoxy-3,2'-bromo-4-chloro-4'-méthyl-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 162°

Solvant : méthanol

Rendement : 90 %



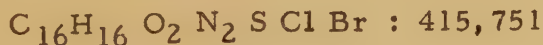
Calc. %	C 46,22	H 3,88
Tr. %	C 46,49	H 3,85

14) Diméthoxy-2,2'-bromo-4-méthyl-5-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 181°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 42 %



Calc. %	C 46,23	H 3,88
Tr. %	C 46,19	H 3,88

15) Triméthoxy-2,2',4'-bromo-4-méthyl-5-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 195°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 82,5 %



Calc. %	C 45,80	H 4,04
Tr. %	C 45,96	H 3,99

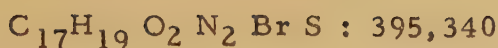
16) Méthoxy-2-bromo-4-méthyl-5-éthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 149°

Solvant : éthanol 80°

Rendement : 30 %

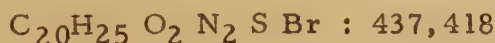
Catalyseur : potasse en pastilles (nous avons fait un essai infructueux sans catalyseur)



Calc. %	C 51,65	H 4,84
Tr. %	C 51,60	H 4,80

17) Méthoxy-2-bromo-4-méthyl-5-isoamyloxy-4'-thiocarbanilide

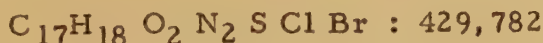
Cristaux incolores F = 151°
 Solvant : éthanol 70°
 Catalyseur : potasse caustique
 Rendement : 50 %



Calc. %	C 54,91	H 5,76
Tr. %	C 54,98	H 5,80

18) Diméthoxy-2,2'-bromo-4-chloro-4'-diméthyl-5,5'-thiocarbanilide

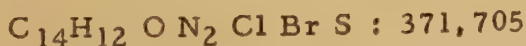
Cristaux incolores F = 161°
 Solvant : éthanol 95°
 Rendement : 75 %



Calc. %	C 47,50	H 4,22
Tr. %	C 47,57	H 4,27

19) Bromo-4-méthoxy-2'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 172°
 Solvant : mélange de diméthylformamide et d'éthanol 95°
 Rendement : 58 %



Calc. %	C 45,24	H 3,25
Tr. %	C 45,5	H 3,24

20) Bromo-4-méthoxy-2'-chloro-4'-méthyl-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 149°
 Solvant : éthanol 95°
 Rendement : 92 %



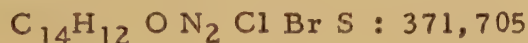
Calc. %	C 46,70	H 3,66
Tr. %	C 46,79	H 3,80

21) Bromo-4-chloro-3'-méthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 165°

Solvant : alcool éthylique 95°

Rendement : 92 %



Calc. %	C 45,24	H 3,25
Tr. %	C 45,62	H 3,19

22) Bromo-3-chloro-3'-méthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 153°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 90 %



Calc. %	C 45,24	H 3,25
Tr. %	C 45,28	H 3,22

IV.- Thiocarbanilides iodo-alcoyloxylés

1) Iodo-4-méthoxy-2'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 168°

Solvant : méthanol

Rendement : 88 %



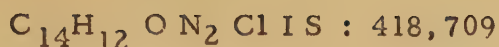
Calc. %	C 40,16	H 2,89
Tr. %	C 39,92	H 2,84

2) Iodo-4-chloro-3'-méthoxy-4'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 159°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 90 %



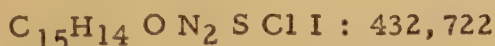
Calc. %	C 40,16	H 2,89
Tr. %	C 39,89	H 2,83

3) Iodo-4-méthoxy-2'-chloro-4'-méthyl-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 155°

Solvant : éthanol 95°

Rendement : 95 %



Calc. %	C 41,64	H 3,26
Tr. %	C 41,85	H 3,17

4) Iodo-4-diméthoxy-2',4'-chloro-5'-thiocarbanilide

Cristaux incolores F = 177°

Solvant : mélange de diméthylformamide et d'alcool éthylique 95°

Rendement : 38 %



Calc. %	C 40,14	H 3,14
Tr. %	C 40	H 3,17

II) LES CATALYSEURS DANS LA SYNTHÈSE DES

THIOCARBANILIDES

Toutes les réactions des anilines avec le sulfure de carbone sont plus ou moins catalysées par le soufre provenant de la décomposition partielle du sulfure à la lumière.

1) Le soufre :

Dès 1899, HUGERSHOF ⁽⁴⁹⁾ a fait une expérience pour mettre en évidence le rôle catalytique du soufre dans la synthèse des thiocarbanilides



Avec le sulfure de carbone purifié, exempt de soufre, le dégagement d'hydrogène sulfuré est à peine perceptible. En ajoutant du soufre (fleur de soufre) le rendement devient presque quantitatif.

Un mélange d'aniline et de sulfure de carbone exposé à la lumière met douze heures à réagir complètement.

La réaction à l'obscurité demande trois jours.

HUGERSHOF en conclut que le sulfure sous l'action de la lumière se décompose partiellement en donnant du soufre qui catalyse la combinaison de l'aniline avec le sulfure de carbone.

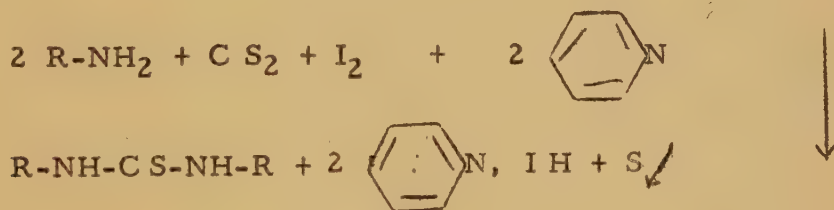
Depuis, le soufre est devenu un catalyseur couramment employé dans les synthèses des thiocarbanilides : BUU-HOÏ et coll. ⁽⁵⁰⁾, HUNIG, LEHMANN et GRIMMER ⁽⁵¹⁾, MARTIN ⁽⁵²⁾.

Mais son emploi présente un inconvénient : l'élimination ultérieure du catalyseur est dans certains cas difficile.

2) L'iode en présence de pyridine

L'iode en présence de pyridine catalyse également cette synthèse. Il a été employé par certains auteurs : HUNIG et ses coll. (51).

On préconise l'addition d'iode et de pyridine suivant les quantités correspondant à la réaction suivante, tout en évitant un excès (54) :



3) Bases organiques à noyau pyridinique

STASSE (53) préconise l'emploi des bases organiques à noyau pyridinique pour augmenter le rendement et diminuer la durée de la réaction des arylamines sur le sulfure de carbone.

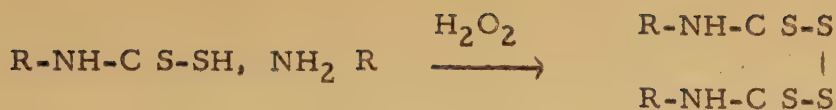
4) L'eau oxygénée

L'eau oxygénée a été également utilisée comme catalyseur par certains auteurs (51). J. VON BRAUN (55) a ainsi interprété l'action de l'eau oxygénée dans la synthèse de la thiourée.

a) formation de dithiocarbamate d'amine :



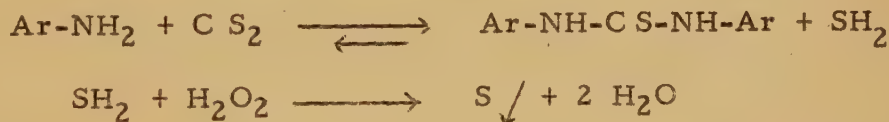
b) Transformation en disulfure par action de l'eau oxygénée



e) Formation du thiocarbanilide par élimination d'une molécule de S_2C et du soufre



Il nous semble donc que l'addition de l'eau oxygénée ou des oxydants en général s'explique en somme par l'oxydation de l'hydrogène sulfuré formé au cours de la réaction de formation des thiocarbanilides symétriques. L'hydrogène sulfuré oxydé donne du soufre, ce qui provoque à la fois la catalyse par le soufre naissant et le déplacement de l'équilibre.

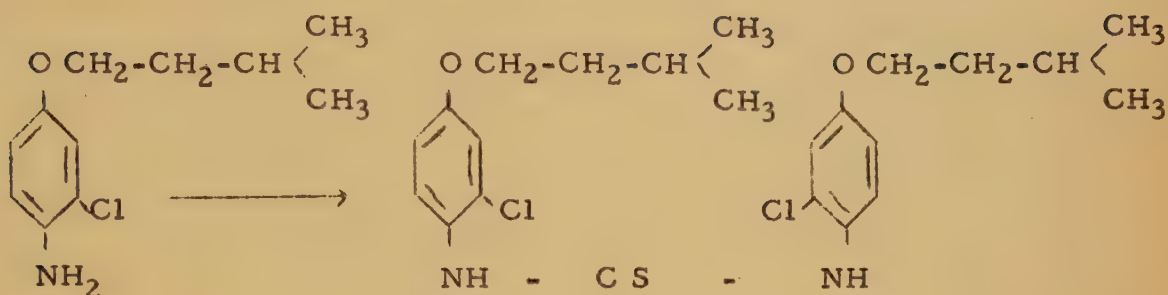


5) Les bases alcalines : potasse et soude

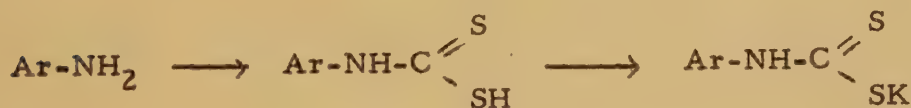
Les bases alcalines en pastilles sont également employées. Elles améliorent nettement le rendement. Ce dernier dans la préparation de la N,N' di (méthoxy-2-chloro-5-phényle) thiourée était de 18 %, une addition de quelques pastilles de potasse l'élève à 41 %.

Leur présence, dans certains cas, est même indispensable. Ainsi, dans la synthèse de la N,N' di (chloro-2-isoamyl-oxy-4-phényle) thiourée, plusieurs essais sans catalyseur ont été infructueux. L'addition d'une pastille de soude caustique a suffi

pour déclancher la réaction

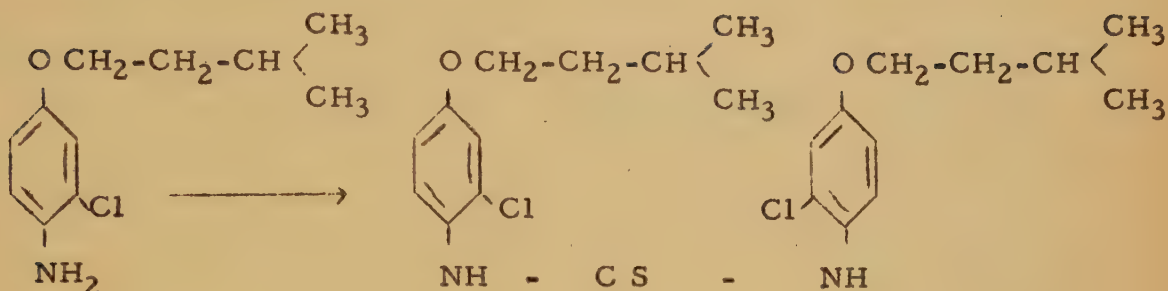


Il faut cependant éviter un excès de catalyseur, pour éliminer les risques de formation d'aryldithiocarbamates alcalins. L'acide aryldithiocarbamique, stade intermédiaire probable de la formation des thiocarbanilides peut être neutralisé par la base forte employée.

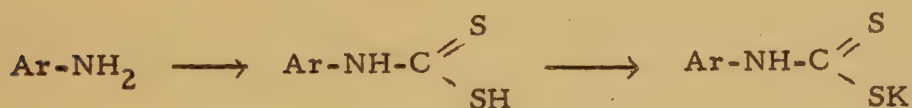


6) L'éthylxanthate de potassium Et O-C S-SK, est préconisé par certains auteurs (réf. 56, 57, 58).

pour déclancher la réaction



Il faut cependant éviter un excès de catalyseur, pour éliminer les risques de formation d'aryldithiocarbamates alcalins. L'acide aryldithiocarbamique, stade intermédiaire probable de la formation des thiocarbanilides peut être neutralisé par la base forte employée.



6) L'éthylxanthate de potassium Et O-C S-SK, est préconisé par certains auteurs (réf. 56, 57, 58).

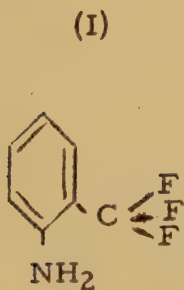
CHAPITRE V

EMPECHEMENT STERIQUE DANS LA SYNTHESE DES THIOCARBANILIDES

L'empêchement stérique dans la synthèse des thiocarbanilides a déjà été signalé par plusieurs auteurs.

Dès 1926, DYSON, GEORGE et HUNTER ⁽⁴⁵⁾ ont constaté que la préparation des arylthiourées est difficile lorsqu'il y a un atome de chlore en ortho de la fonction amine, la présence de deux atomes de chlore en position ortho la rendent impossible sans catalyseur.

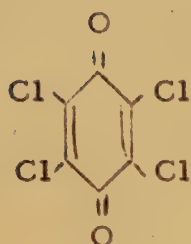
BUU-HOÏ et ses collaborateurs ⁽⁴⁶⁾ ont soulevé la question d'encombrement stérique à propos de la condensation de l'o-trifluorométhylaniline (I) avec les isothiocyanates d'aryle, condensation difficile, contrastant avec la facilité des mêmes réactions faites avec son isomère la p-trifluorométhylaniline (II)



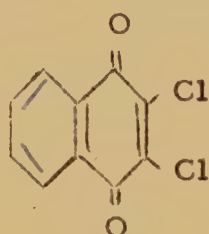
Un fait analogue a été observé par ces mêmes auteurs ⁽⁴⁷⁾ dans la condensation des amines avec les quinones halogénés

(chloranile (III) et 2,3-dichloro-1,4-naphtaquinone (IV))

(III)



(IV)



Ils ont également signalé le comportement curieux de l'o-trifluorométhylaniline (I) qui se condense avec l'isothiocyanate de phényle (V) et non avec l'isothiocyanate de p-chlorophényle (VI). Ce dernier réagissant avec l'o-trifluorométhylaniline donne le 4,4'-dichlorothiocarbanilide et non le thiocarbanilide dissymétrique attendu (48)

(V)

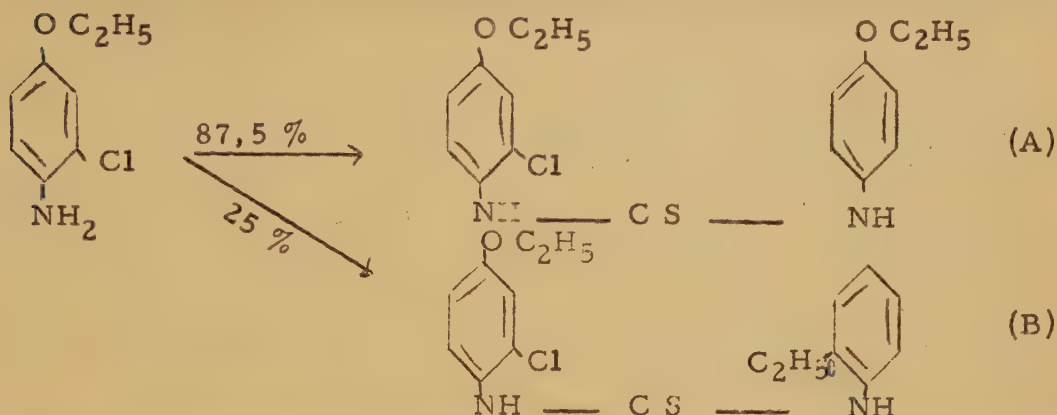


(VI)

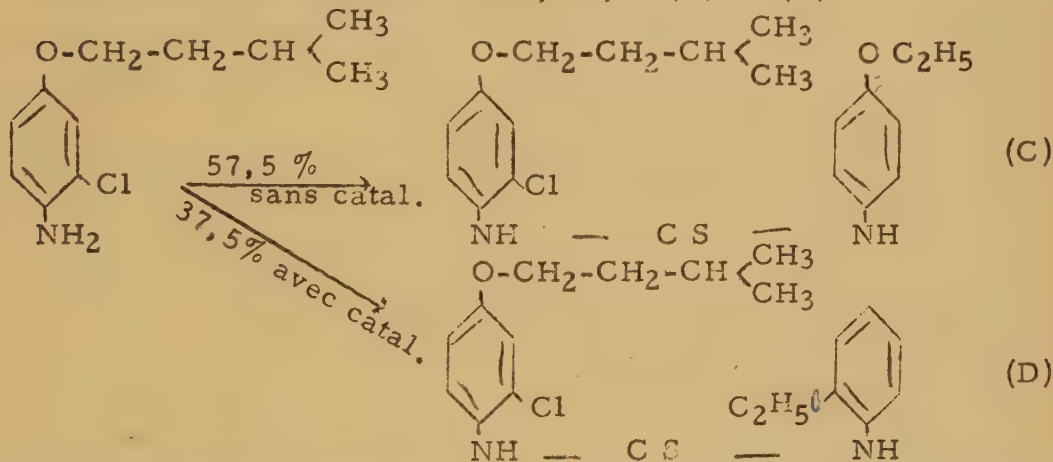


Les réactions que nous avons effectuées pour accéder aux thiocarbanilides alcoyloxylés et halogénés nous permettent de confirmer le rôle de l'encombrement stérique dans la synthèse des thiourées. En effet, la condensation du chloro-3-amino-4-phénétole avec l'isothiocyanate d'éthoxy-phényle a donné 87,5 % de rendement (A) tandis que dans les mêmes conditions, celle

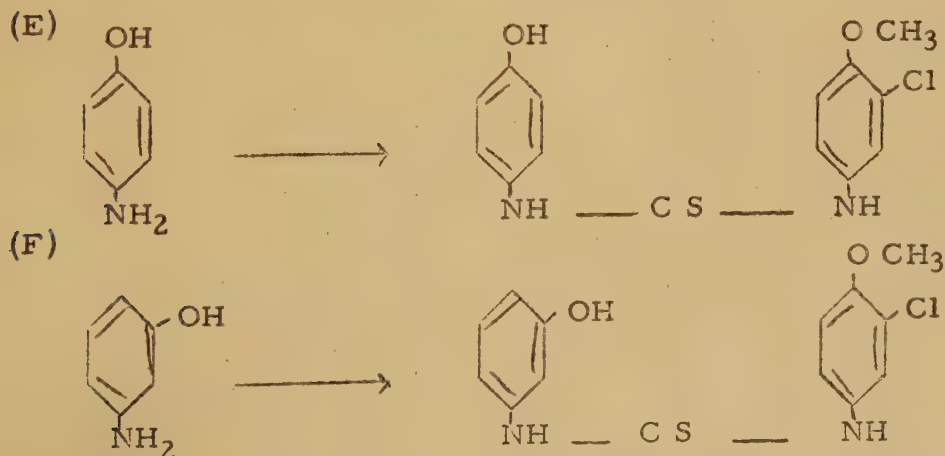
faite avec son isomère ortho-alcoyloxylé a fourni seulement 25 % (B)



Un fait analogue a été remarqué dans les mêmes réactions effectuées avec le dérivé isoamyloxylé (C) et (D)



Citons un autre exemple : les p- (E) et m- (F) amino-phénols se condensent aisément avec l'isothiocyanate de chloro-3-méthoxy-4-phényle en donnant d'excellents rendements sans catalyseur

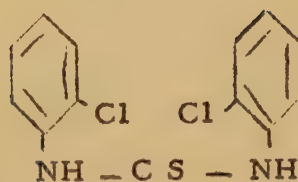


par contre, l'o-amino-phénol (G) ne réagit pas dans les mêmes conditions

(G)

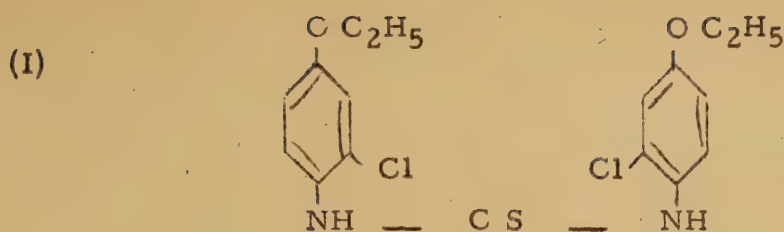


(H)



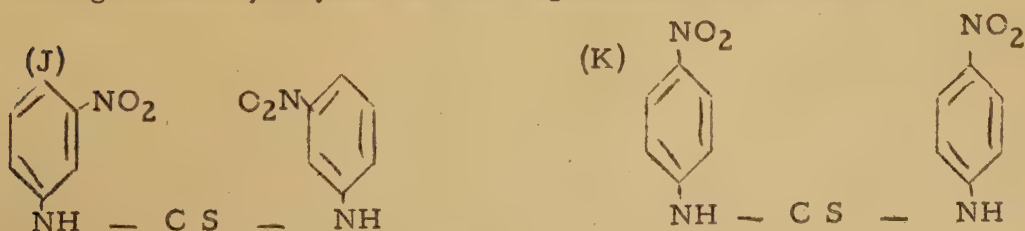
A la lumière de nombreux essais et en particulier des deux cas sus-cités, nous reconnaissons avec ces auteurs que ces différences de réactivité sont dues au moins partiellement à l'encombrement stérique.

Nous pensons, toutefois, qu'un autre facteur ne peut être négligé ; il s'agit de l'influence inhibitrice ou activatrice des autres substituants du noyau sur la fonction amine. En effet, nous savons que la préparation de l'o,o'-dichlorothiocarbanilide (H) par la méthode de HUGERSHOF à partir de l'o-chloro-aniline ⁽⁶¹⁾ exige, soit un chauffage prolongé, soit la présence d'une quantité importante de pyridine et d'iode comme catalyseurs. Or il suffit de substituer à l'hydrogène en 4 de l'o-chloro-aniline un groupement éthoxy (I) pour que le dichloro-2,2'-diéthoxy-4,4'-thiocarbanilide se forme dans les mêmes conditions sans catalyseur ni reflux prolongé

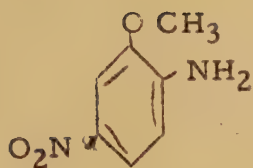


D'autres essais analogues ont été faits et paraissent confirmer l'effet activateur du groupement alcoyloxy.

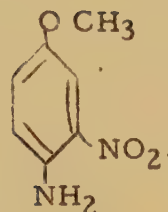
Le groupement NO_2 , par contre, s'est montré plutôt inhibiteur. NAMITON ⁽⁶²⁾ n'avait réussi à préparer les thiocarbanilides nitrés qu'en faisant agir les nitro-anilines correspondantes durant plusieurs centaines d'heures avec du sulfure de carbone (sans catalyseur) et les rendements étaient pourtant très faibles. La préparation du m,m'-dinitro-thiocarbanilide (J) a demandé 200 heures d'agitation à chaud de la m-nitroaniline avec du sulfure de carbone, et son isomère, le p,p'-dinitrothiocarbanilide (K) 500 heures du même traitement. BUU-HOÏ et ses collaborateurs ont signalé en 1955 l'impossibilité de condenser les isothiocyanates d'aryle ou le sulfure de carbone avec la p-nitroaniline. Dans le cadre de ce travail, de nombreux essais de condensation de l'amino-2-nitro-5-anisole (L) ou du nitro-3-amino-4-anisole (M) avec différents isothiocyanates de phényle halogéno-alcoyloxylés ont été également infructueux.



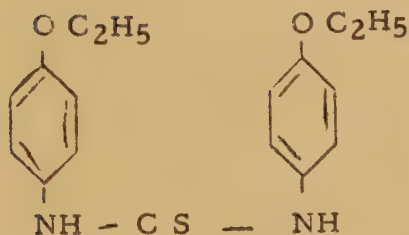
(L)



(M)



(N)



Une comparaison des synthèses des thiocarbanilides (K) et (N) met en évidence l'influence des substituants nucléaires sur la réactivité de la fonction amine. Dans les cas (J) et (K) l'empêchement stérique ne peut se manifester, le manque de réactivité de ces nitroanilines qui contraste avec la réactivité particulière des alcoyloxy-anilines ne s'explique que par une interprétation électronique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) JOUIN et BUU-HOÏ,
Ann. Inst. Pasteur 72, 1946, p. 580
- (2) MAYER
Chem. Abs., 1941, 36, 5199
- (3) MAYER, EISMAN et KANOPKA,
Proc. Soc. Exp. Biol., (1953) 82, 769
HUEBNER et al.
J. Amer. Chem. Soc., (1953) 75, 2274
- (4) BUU-HOÏ et N.D. X.,
Compt. Rend., (1953) 237, 498
- (5) BUU-HOÏ,
Intern. J. Leprosy (1954) 22, 16
- (6) BUU-HOÏ, T.V. BANG, N.D. X.,
Bull. Acad. Nat. Méd. (1955) 15-16, 275 ;(1957) 9-10, 204
BUU-HOÏ, T.V. BANG, T.T.K.M. DON, N.D. X.,
Chimiothérapie (1961)
- (7) T.F. DAVEY et G. CURRIE,
Leprosy Review, 1956, 27, 94
T.F. DAVEY, A.S. GARRETT, B. NICHOLSON,
M. CORCOS, E. FERN, R. MATHESON, A. Mc DONALD,
Leprosy Review, 1958, 29, 25
- (8) BUU-HOÏ, GLEY, N.D. X. et BOUFFANAIS,
Compt. Rend. (1954) 238, 2582
- (9) VANBRESEGHEM, BUU-HOÏ, N.D. X.,
Biochem. Pharm. (1962), sous presse
- (10) BUU-HOÏ, N.D. X., Miss V.T. SUU,
J. Chem. Soc., (1958) 2815-2821
- (11) WERNER,
J. 1891, 59, 399
- (12) HUGERSHOF,
Ber., 1899, 32, 2246
- (13) G.O. GUTERKUNST et L. GRAY
J. Amer. Chem. Soc., 44, 1741 (1922)

- (14) MANDESANI F.,
Gazz. Chim. Ital., 62, 51-62, (1932)
- (15) E. BURES et M. NEDELKOVA,
Casopis. Ceskoslav. Lekarnictva 9, 23-8, 41-51, 78-83 (1929)
- (16) A.M. BERKENHEIM et L.V. ANTIK,
J. Gen. Chem. USSR, 11, 537-40 (1941)
- (17) S.R. PATEL et K. NARGUND,
J. Indian Chem. Soc., 32, 187-90 (1955)
- (18) ORTON et KING,
J. Chem. Soc., (1911), 99, 1190
- (19) E. BURES et N. SOUCEK,
Casopis. Ceskoslav. Lekarnictva, 8, 295-9, 317-25 (1928)
- (20) Moritz KOHN (Acad. Commerce Vienna)
J. Org. Chem., 18, 530-3 (1953)
- (21) KOHN et KARLIN,
Monatsh 48, 613 (1927-1928)
- (22) S.L. CHIEN et Roger ADAMS,
J. Amer. Chem. Soc., 56, 1786-92 (1934)
- (23) MEDOHR et STREATFIELD,
J. Chem. Soc., 73, 685 (1898)
- (24) Organic Syntheses Collective
Vol. I, 1932, p. 452
- (25) Carl NIEMANN, James F. MEAD et A. BENSON,
J. Amer. Chem. Soc., 63, 609-11 (1941)
- (26) Robert A. BENKESER et Gene SCHROLL,
J. Amer. Chem. Soc., 75, 3196-7 (1953)
- (27) Herbert H. HODGSON et Joseph NIXON,
J. Chem. Soc., (1931) 981
- (28) Herbert H. HODGSON et Donald E. NICHOLSON,
J. Chem. Soc., 1268-71 (1940)
- (29) Gunther SCHIEMANN et Muvaffak SEYHAN,
Ber., 70 B, 2396-2401 (1937)
- (30) C.C. FINGER, M.J. GORTATOWSKI, R.H. WHITE,
J. Amer. Chem. Soc., 81, 94-101 (1959)

- (31) Gunther SCHIEMANN et TIAN BAN BIAU,
Ber., 66 B, 1179-87 (1933)
- (32) James ENGLISH Jr., James MEAD et Carl NIEMANN,
J. Amer. Chem. Soc., 62, 350-4 (1940)
- (33) Helvecio DEGIORGI et Eurique V. ZAPPI,
Bull. Soc. Chim., 4, 1632-42 (1937)
- (34) Herbert H. HODGSON et R.J.H. DYSON,
J. Chem. Soc., (1935) 946-8
- (35) N.P. BUU-HOÏ, N.D.X., Denise LAVIT (Univ. Paris)
J. Org. Chem., 18, 910-15 (1953)
- (36) BALCOM et FURST,
J. Amer. Chem. Soc., 75 (1953) 4335
- (37) L.P. KUHN,
J. Amer. Chem. Soc., 73 (1951) 1510;
- (38) DEWAR et I. MOLES,
J. Chem. Soc., (1956) 2556-2557
- (39) Richard MOORE et A. FURST,
J. Org. Chem., 23, p. 1504 (1958)
- (40) G. RAVIN CAN,
J. Chem. Soc., 36, 238 (1958)
- (41) Carl DJERASSI,
Chemical Reviews (1948) 43- 271- 317
- (42) W.G. HURST, J.T. THORPE,
J. Chem. Soc., 107, 938 (1915)
- (43) N.P. BUU-HOÏ,
Rec. Trav. Chim. P. B. (1954) 197-202
- (44) L. KNORR,
Ann., 236, 303 (1886)
C. PAAL,
Ber., (1885) 18, 2251
- (45) C.M. DYSON, H.J. GEORGE et R.F. HUNTER,
J. Chem. Soc., (1926) 3041-4
- (46) N.P. BUU-HOÏ, N.D.X., N.H. NAM,
J. Chem. Soc., (1955) 1573-1581

- (47) N.P. BUU-HOÏ, ROYER et H. HUBART,
Rec. Trav. Chim. (1954) 73, 188
- (48) N.P. BUU-HOÏ, N.D.X., Miss V.T. SUU,
J. Chem. Soc., (1958) 2815-2821
- (49) HUGERSHOF,
Ber., 32, 2245 (1899)
- (50) N.P. BUU-HOÏ et N.D.X.
Compt. Rend., 237, 498-500 (1953)
- (51) S. HUNIG, H. LEHMANN et G. GRIMMER
(Univ. Marbourg Ger.) Ann., 579, 77-86 (1953)
- (52) Henri MARTIN (Variapat, A.G. Basel Switz.)
U.S. 2.649.476 (1953)
- (53) Henry L. STASSE (to Allied Chemical and Dye Corp.)
U.S. 2.435.295 Feb. 3 (1948)
- (54) Houben WEILL 9 p. 884-900
- (55) J. Von BRAUN,
Ber., 33, 2726 (1900)
- (56) J. Amer. Chem. Soc., 75, 2274-5 (1953)
Ciba Product Summit N.J.
- (57) Ciba Ltd Brist., 703, 388 Feb. 3 (1954)
- (58) L. GUGLIANELLI, A. NOVELLI, C. RING et
C. ANASLOSI,
Anal. Assoc. Quim. Argent., 15, 337 (1927)
- (59) G.C. IMGER, M.J. GORTATOWSKI, Q.H. SHILEY
et R.H. WHITE (Illinois State geol. Survey Urbana)
J. Amer. Chem. Soc., 81, 94-101 (1959)
- (60) Arthur F. HELIN et Calvin A. DANDER WERF
(Univ. of Kansas, Lawrence)
J. Org. Chem., 17, 229-32
- (61) A. SHIPLEY FRY and Bruce S. FARQUHAR,
Rec. Trav. Chim., 57, 1223-33 (1938)
- (62) W.J.S. NAMITON
J. Chem. Industry, 45, 376, 84 T(1926)

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"LA CHIMIO-THÉRAPIE ANTI-LÉPREUSE"

Vu et approuvé :

Paris, le 25 Mai 1962

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

VU

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE

